



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

EFICÁCIA DO METRONIDAZOL NA DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por

JANAYNA COSTA MAIA THOMAZ

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

EFICÁCIA DO METRONIDAZOL NA DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por

JANAYNA COSTA MAIA THOMAZ

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

PROF. DOUTOR JOSÉ MANUEL FELIZ

setembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ser a Luz que me sustenta e me direciona no caminho do bem.

A minha "Mãe", meu exemplo de coragem e caráter, reconheço todo o seu esforço para possibilitar que chegasse onde cheguei e a desejar ainda mais, sem o seu apoio nada seria possível, obrigada por toda dedicação, carinho e amor.

Ao Jean Carlo, José Eduardo e Laura, agradeço por viverem esse projeto comigo, com resiliência e amor incondicional.

A Harayana, Breno e Maria obrigada por sempre estarem ao meu lado e por facilitarem o meu caminho.

Agradeço ao meu orientador, a todos os professores, colegas, funcionários e pacientes que dispuseram do seu tempo e de seus conhecimentos, sem os quais essa jornada não teria sido possível.

E a todos aqueles que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente durante toda a minha formação.

"Fica sempre um pouco de perfume nas mãos que oferecem flores..."

Obrigada por tudo!

RESUMO

As bactérias têm a capacidade de causar infecções no ser humano, pela quantidade e variedade, sendo a cavidade oral uma região muito envolvida, principalmente em relação com a carie, infecções endodônticas e periodontais. A doença periodontal é uma doença multifatorial que está diretamente relacionada com a placa bacteriana e aos patógenos periodontais associados. O tratamento convencional da doença periodontal consiste na raspagem e alisamento radicular, entretanto a associação com antibióticos sistêmicos ou locais tem mostrados excelentes resultados no controle da profundidade de sondagem e nos parâmetros periodontais e de saúde gengival, com uma diminuição na contagem de microrganismos patogênicos associados ao sulco gengival, sendo a amoxicilina e o metronidazol, os antibióticos mais estudados no tratamento da doença periodontal.

Palavras Chave: Antibiótico; doença periodontal, tratamento periodontal, metronidazol.

ABSTRACT

Many bacteria have the capacity to cause infections in humans and the oral cavity has many bacteria, which is a very affected region, especially with regard to caries, endodontic and periodontal infections. Since periodontal disease is a multifactorial disease that is causally related to plaque and periodontal pathogens associated with that plaque. The conventional treatment of periodontal disease consists of scaling and root planning, however the association with systemic or local antibiotics has shown excellent results in the control of the probing depth and in the periodontal and gum health parameters, with a decrease in the count of pathogenic microorganisms associated with gingival sulcus, with amoxicillin and metronidazole as the most studied antibiotics in the treatment of periodontal disease.

Keywords: Antibiotic; periodontal disease, periodontal treatment, metronidazole.

RESUMO

Muchas bacterias tienen la capacidad de causar infecciones en humanos y la cavidad oral, ya que tiene una gran cantidad de bacterias, es una región muy afectada, principalmente en relación con caries, endodoncia e infecciones periodontales. Dado que la enfermedad periodontal es una enfermedad multifactorial que está directamente relacionada con la placa y los patógenos periodontales asociados con esa placa. El tratamiento convencional de la enfermedad periodontal consiste en escala y cepillado radicular, sin embargo, la asociación con antibióticos sistémicos o locales ha demostrado excelentes resultados en el control de la profundidad de sondeo y en los parámetros de salud periodontal y de las encías, con una disminución en el recuento de microorganismos patógenos asociados con surco gingival, con amoxicilina y metronidazol como los antibióticos más estudiados en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Palabras claves: Antibiótico; enfermedad periodontal, tratamiento periodontal, metronidazol.

ÍNDICE	
ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE TABELAS	11
LISTA DE SIGLAS	13
I. INTRODUÇÃO	15
II. DESENVOLVIMENTO	21
MICROBIOTA BUCAL	22
<i>Saliva</i>	26
<i>Mucosa Bucal</i>	26
<i>Superfícies dentais</i>	27
<i>Sulco gengival</i>	28
RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA	30
ANTIBIÓTICOS NA DOENÇA PERIODONTAL	31
<i>Metronidazol</i>	33
<i>Amoxicilina + metronidazol</i>	39
<i>Azitromicina</i>	49
<i>Clorexidina</i>	50
<i>Metronidazol + doxiciclina</i>	52
<i>Terapia fotodinâmica</i>	53
<i>Antibióticos em periodontia e as normas da DGS</i>	54
III. CONCLUSÃO	57
IV. REFERÊNCIAS	59
V. ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática das estruturas de uma bactéria. Cortesia dr. Marcus Fernandes. _____ 21

Figura 2: Distribuição da microbiota oral sobre as superfícies da boca, Elaboração própria. _____ 29

ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela 1: Classificação das Bactérias. (Funke & Case, 2017).</i>	22
<i>Tabela 2: Principais Cocos Gram-Positivos de interesse na medicina dentária. (Kriger et al., 2013)</i>	23
<i>Tabela 3: Principais Cocos Gram-Negativos na cavida bucal. (Kriger et al., 2013)</i>	24
<i>Tabela 4: Principais Bacilos Gram-Positivos na cavida bucal. (Kriger et al., 2013)</i>	24
<i>Tabela 5: Principais Bacilos Gram-Negativos na cavida bucal. (Kriger et al., 2013)</i>	25

LISTA DE SIGLAS

3D - três dimensões

DGS - Direção Geral de Saúde

DNA - ácido desoxirribonucleico

Elisa - ensaio de imunoabsorção enzimático

GUNA – Gengivite ulcerativa necrosante aguda

HNP (1-3) - peptídeos neutrófilos humanos (1-3)

IFN- γ - interferon γ

IgG – Imunoglobulina G

IL- Interleucina

mm – milímetros

MMP - metaloproteinase

OMP29 - proteína da membrana externa

PCR - Reação de cadeia de polimerase

PGE2 - prostaglandina E2

RANK –Receptor Ativador do fator Nuclear Kappa B

spp - saprófitas

I. INTRODUÇÃO

As bactérias são os microrganismos mais abundantes no mundo e a grande maioria não provoca doença, sendo que apenas um número restrito desses microrganismos é capaz de desencadear processos patológicos no organismo humano. Os mecanismos patogênicos estão relacionados com a produção de toxinas bacterianas, a capacidade de escapar às defesas do organismo e de evitar a ação dos antibióticos. (Arweiler & Netuschil, 2016; Funke & Case, 2017).

Os antibióticos são substâncias capazes de impedir uma infecção bacteriana pela destruição dos microrganismos ou pela facilitação na ação das defesas do organismo contra os patógenos, através da inibição ou redução da sua capacidade de reprodução. Existem várias classes de antibióticos e a cada dia, novas substâncias são produzidas, para combater aquelas bactérias que ao longo do tempo têm se tornado resistente aos antibióticos tradicionais. (Arweiler & Netuschil, 2016; Cruz Quintana et al., 2017).

A cavidade oral se apresenta colonizada por uma grande quantidade de espécies bacterianas que em situação normal, não causam patologias, entretanto caso surjam desequilíbrios na microbiota, nas defesas do organismo ou nas estruturas orais, podem desencadear alterações que levarão ao surgimento de processos patológicos, principalmente, a cárie, infecções endodônticas e doença periodontal. (Arweiler & Netuschil, 2016; Cruz Quintana et al., 2017). (Harks et al., 2015)

Em medicina dentária várias são as aplicações das substâncias antibióticas no controle e tratamento de processos infecciosos, sendo as aplicações mais clássicas o tratamento de infecções de origem endodôntica e abscessos dento-alveolares, bem como na prevenção de infecções pós-operatórias. No tratamento periodontal também existe a indicação de utilização de antibióticos, principalmente em casos associados a periodontite agressiva, quadros de gengivo-estomatite necrosante aguda (GUNA). Entretanto a utilização de antibióticos em periodontia no tratamento da doença periodontal não apresenta uma terapêutica padronizada, principalmente devido à grande variedade de

microrganismos que podem estar envolvidos nos processos infecciosos periodontais. (Cruz Quintana et al., 2017; Kriger et al., 2013).

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os antibióticos utilizados no tratamento adjuvante da doença periodontal, através de uma pesquisa na literatura disponível, no PubMed.

METODOLOGIA

Para a elaboração desse trabalho foi realizada uma pesquisa na literatura usando a base de dados do PubMed, incluindo apenas artigos publicados entre 01/01/2015 e 31/12/2019 e em língua inglesa. Para a realização da busca foi utilizado a seguinte combinação de palavras chave: *metronidazole AND periodontal diseases*, foram incluídos os artigos publicados em Inglês, Espanhol e Português. Foram elegíveis para essa revisão artigos de pesquisa clínica, estudos randomizados e não randomizados, estudos prospectivos, retrospectivos, estudos *in vivo* e *in vitro*.

RESULTADOS

Na pesquisa inicial foram obtidos 127 itens. Após análise dos títulos e dos resumos foram selecionados 48 artigos, que foram incluídos nessa revisão.

Foram excluídos os artigos que não estavam relacionados com a utilização de antibiótico no tratamento da doença periodontal, bem como artigos de revisão.

II. DESENVOLVIMENTO

As bactérias são seres unicelulares, pertencentes ao grupo dos procariontes, considerados seres vivos mais primitivos e que possuem o material genético disperso pelo citoplasma, não possuindo núcleo celular, como as células eucariontes. O material genético bacteriano é formado por uma molécula circular de ácido desoxirribonucleico (DNA) e se encontra no citoplasma formando, o nucleóide. Não possuem organelas como as células eucarióticas e em algumas espécies bacterianas existe um fragmento de DNA chamado plasmídeo que pode ser trocado com outras bactérias e é responsável pela resistência bacteriana. (Funke & Case, 2017)

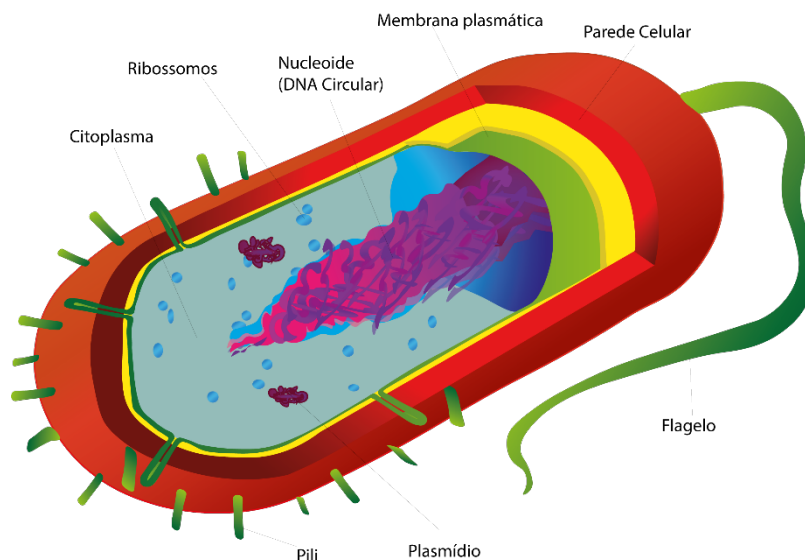


Figura 1: Representação esquemática das estruturas de uma bactéria. Cortesia dr. Marcus Fernandes.

O corpo humano é colonizado por bilhões de bactérias de diversos tipos, que em situações normais não são patogênicas, entretanto na presença de algum desequilíbrio, que pode ser causado por: alteração da resposta imune do organismo, presença de microrganismos em local não habitual ou mesmo o desequilíbrio na população das diversas espécies, estes podem desencadear infecções bacterianas. (Funke & Case, 2017)

As várias espécies bacterianas que colonizam o corpo humano podem ser classificadas de acordo com a presença ou não de parede celular, de acordo com o seu formato e também de acordo com a sua capacidade de metabolizar e sobreviver em contato com o oxigênio. Dentre aquelas bactérias que não utilizam oxigênio para produção de energia (anaeróbios), algumas toleram baixas concentrações de oxigênio, enquanto que aquelas que morrem mesmo após a breve exposição e são denominadas anaeróbias estritas. (Funke & Case, 2017)

Tabela 1: Classificação das Bactérias. (Funke & Case, 2017).

Parede Celular		Gram positiva	São bactérias que apresentam uma parede celular espessa.
		Gram Negativa	Apresentam uma parede celular fina revestida por uma membrana lipídica.
Forma		Bacilo	São bactérias com formato de bastão ou cilindro.
		Coco	São bactérias que apresentam um formato esférico ou oval.
		Espiraladas	São bactérias com formato de espiral.
Metabolismo de Oxigênio		Aeróbia	São bactérias que conseguem realizar respiração celular com a utilização de oxigênio.
		Anaeróbia	São bactérias que não tem capacidade de metabolizar oxigênio.

Microbiota Bucal

Dentre as bactérias, encontradas no corpo humano, as mais importantes em medicina dentária, estão descritas nas tabelas 02, 03, 04 e 05, a seguir apresentadas e agrupadas de acordo com a forma celular e com a composição da parede celular.

Tabela 2: Principais Cocos Gram-Positivos de interesse na medicina dentária. (Kriger et al., 2013)

Gênero	Espécie	Características
<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i>	O <i>S. aureus</i> é o principal patógeno nosocomial e é um dos principais agentes etiológicos de infecções hospitalares e infecções piogénicas.
	<i>S. epidermidis</i>	
	<i>S. saprophyticus</i>	
	<i>S. haemolyticus</i> ;	
		O <i>S. epidermidis</i> pertence a microbiota saprófita da pele e mucosas e representa a principal espécie desse gênero presente na cavidade bucal. É também um importante patógeno em bacteremia hospitalar.
<i>Streptococcus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Os subgrupos <i>viridians</i> e pneumococos são frequentemente encontrados em processos patológicos.
	<i>S. viridians</i>	
	<i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> e <i>S. oralis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. gordonii</i> .	
		Cerca de 47-90% das espécies cultiváveis em meio oral são das espécies <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> e <i>S. oralis</i> .
		<i>S. sanguinis</i> , <i>S. gordonii</i> e <i>S. oralis</i> são os grupos mais frequentemente encontrado em pacientes com endocardite.
		<i>S. mutans</i> é o principal agente causador da doença carie.
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> , pode ser encontrado em infecções primárias de canais radiculares e em casos de insucesso no tratamento endodôntico com lesões periapicais persistentes.
	<i>E. faecium</i>	

Tabela 3: Principais Cocos Gram-Negativos na cavida bucal. (Kriger et al., 2013)

Género	Espécie	Características
<i>Neisseria</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	Espécies patogénicas clássicas responsáveis por várias patologias.
	<i>N. meningitidis</i>	
	<i>Neisseria spp.</i>	Algumas espécies são comensais e podem ser isoladas em pequenas quantidades na cavidade oral.
<i>Veillonella</i>	<i>V. parvula</i>	Apresentam um papel importante na ecologia do biofilme dental, por utilizar vários metabolitos, especialmente, o ácido láctico.
	<i>V. dispar</i>	
	<i>V. atypica</i>	

Tabela 4: Principais Bacilos Gram-Positivos na cavida bucal. (Kriger et al., 2013)

Género	Espécie	Características
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. casei</i>	Capacidade acidogénica e metabolismo fermentativo.
	<i>L. acidophilus</i>	
		Possuem papel importante para a indústria alimentar.

Tabela 5: Principais Bacilos Gram-Negativos na cavidade bucal. (Kriger et al., 2013)

Gênero	Espécie	Características
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>	Representa o gênero de bactérias mais bem conhecidas pelo homem, sendo encontradas no trato gastrointestinal. Algumas espécies podem causar doenças.
Hacek	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>Cardiobacterium hominis</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Kingella spp.</i>	Espécies que podem ser identificadas no sulco gengival e são detectáveis na saliva. O <i>A. Actinomycetemcomitans</i> , é o agente etiológico da periodontite agressiva, sendo uma das poucas bactérias bucais com capacidade de invadir tecidos.
<i>Bacteroides</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Porphyromonas endodontalis</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Prevotella</i>	Bactérias associadas a doenças periodontais, infecções endodônticas e abscessos odontogênicos. <i>T. forsythia</i> esta fortemente associada à periodontite refrataria. <i>P. intermedia</i> atenua a resposta inflamatória nos tecidos periodontais, além de poder invadir células epiteliais levando a eventos de periodontite refrataria.
<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacterium spp.</i> <i>F. nucleatum</i> <i>F. necrophorum</i>	São bactérias anaeróbias estritas que produzem ácido butírico e outros ácidos carboxílicos e formas voláteis de enxofre, que lhe conferem um odor desagradável.

Saliva

A microbiota presente na saliva tem um caráter transitório e apresenta uma predominância de cocos gram-positivos anaeróbios facultativos, com cerca de 44% de cocos gram-negativos anaeróbios estritos como o *veillonella* spp. e cerca de 15% de bacilos anaeróbios facultativos com destaque para as espécies de *Actinomyces* em 15%. (Cruz Quintana et al., 2017)

A microbiota salivar apresenta estabilidade a longo prazo, podendo apresentar mudanças em consequência de alterações estruturais na cavidade oral, como perda de peças dentárias e sua substituição por elementos protéticos, ou por alterações externas como os hábitos tabágicos ou má higiene oral, ou por alterações sistêmicas no organismo. A microbiota oral também tem sido implicada com várias patologias sistêmicas, tais como, a endocardite e abscessos cerebrais, hepáticos e renais. Por esses motivos a microbiota salivar tem se mostrado um indicador promissor para a vigilância e diagnóstico de patologias orais. (Cruz Quintana et al., 2017)

Mucosa Bucal

Exceto pelas gengivas e lábios, a microbiota da mucosa bucal é composta quase exclusivamente de cocos gram-positivos anaeróbios facultativos, e principalmente de *Streptococcus viridans*. (Cruz Quintana et al., 2017)

Os lábios, representando uma zona de transição cutânea na mucosa, serão colonizadas por uma microbiota cutânea como *Staphylococcus epidermidis* e por espécies dos gêneros *Kocuria* e *Micrococcus*; além disso, *Streptococcus viridans*, abundantes na saliva e parte posterior da língua também são detetados devido à ação de umedecimento labial. O *Streptococcus viridans* também predomina na mucosa jugal, destacando-se o *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus salivarius*. No palato duro, há uma microbiota estreptocócica semelhante à da mucosa jugal. Bactérias típicas do trato respiratório superior, como *Haemophilus*, *Corynebacterium* e *Neisseria*, *Streptococcus*

pyogenes e *Streptococcus viridans*, aparecem no palato mole. A microbiota da gengiva está intimamente relacionada à placa coronal lisa na junção dento gengival e à localização subgengival. (Cruz Quintana et al., 2017)

Superfícies dentais

Os microrganismos orais formam placa dentária nas superfícies dos dentes, que é a causa do processo de cárie, e mostram características do biofilme clássico. A formação de biofilme parece ser influenciada por mudanças em larga escala na expressão de proteínas ao longo do tempo e sob controle genético; os microrganismos cariogênicos produzem ácidos láctico, fórmico, acético e propiónico, que são um produto do metabolismo de carboidratos. *Streptococcus mutans* e outros *Streptococcus* do chamado grupo de *Streptococcus* não *mutans*, *Actinomyces* e *Lactobacillus* desempenham um papel fundamental nesse processo. O biofilme dental é um material metabolicamente estruturado, dinâmico e constantemente ativo, em condições normais, esses processos estão em equilíbrio e não há danos permanentes na superfície do esmalte dentário. (Cruz Quintana et al., 2017)

A formação de biofilmes bacterianos nas superfícies dentárias é caracterizada pela existência de comunidades microbianas orais. As diferenças na composição da microbiota oral e sua aderência são devidas a pequenas diferenças nas forças pelas quais as estirpes aderem ao esmalte, fornecendo um passo importante no entendimento da composição do biofilme na cavidade oral. Além da significativa relevância relacionada à saúde, a placa dentária é uma das comunidades microbianas mais bem descritas e, do ponto de vista ecológico, tem grande importância na cavidade bucal. (Cruz Quintana et al., 2017)

Sulco gengival

O biofilme subgengival é constituído por comunidades de bactérias estruturadas em 3D que vivem ligadas à superfície radicular de dentes ou implantes dentários, com sua superfície externa diretamente na frente do tecido gengival. Em um periodonto saudável, esses locais não são acessíveis a bactérias. No entanto, a persistência do biofilme na margem gengival e no sulco gengival leva à gengivite, uma condição reversível que pode evoluir para periodontite, em pacientes suscetíveis. A formação de biofilmes subgengivais e sua adaptação contínua às mudanças nas condições ambientais é governada por um equilíbrio dinâmico entre microrganismos, defesa do hospedeiro, celular e humoral, e uma infinidade de produtos anabólicos e catabólicos e fatores de sinalização produzidos pela microbiota (Arweiler & Netuschil, 2016; Cruz Quintana et al., 2017).

O ambiente subgengival humano é um nicho ambiental complexo no qual os microrganismos dos três domínios da vida se reúnem para formar diversas comunidades de biofilme, e as bactérias constituem o componente mais abundante, variado e, em última análise, bem estudado dessas comunidades microbianas com quase 500 táxons representados nesse nicho. Nos sulcos gengivais saudáveis (com menos de 4 mm de profundidade), predominam as bactérias do gênero *Acinetobacter*, *Haemophilus* e *Moraxella*; tendo sido demonstrado grande abundância de *Treponema denticola* juntamente com *Porphyromona gingivalis* e *Tannerella forsythia* na camada superior do biofilme. A abundância de *Actinobacillus*, *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter* no sulco gengival durante a gravidez são significativamente maiores do que em mulheres não grávidas, enquanto *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum* não se alteram. (Arweiler & Netuschil, 2016; Cruz Quintana et al., 2017).

Com a periodontite, não está claro se existem diferentes tipos de comunidades microbianas e se as diferenças entre elas se correlacionam com as características do hospedeiro ou com as variadas manifestações clínicas da periodontite. Estudos in vitro demonstraram que o *Porphyromona gingivalis* impede a migração transepitelial de neutrófilos e impede que as células epiteliais secretem IL-8, um potente factor quimiotático para células inflamatórias, em resposta à exposição bacteriana. Vários

estudos também sugeriram que as bactérias periodontais suprimem ativamente a imunidade mediada por células, e isso presumivelmente contribui para o desenvolvimento da lesão periodontal. (Cruz Quintana et al., 2017)

As bactérias não são os únicos microrganismos presentes na bolsa periodontal; os membros do domínio *Archaea* também foram descritos no biofilme subgengival como *Methanobrevibacter oralis*, *Desulfovibrio* e *Desulfubulbus*. (Arweiler & Netuschil, 2016; Cruz Quintana et al., 2017).

O fluido gengival tem uma função protetora muito importante devido ao seu conteúdo em células defensivas e imunoglobulinas, além de sua ação de varredura mecânica que contribui para reduzir a carga microbiana no sulco gengival. (Arweiler & Netuschil, 2016; Cruz Quintana et al., 2017)

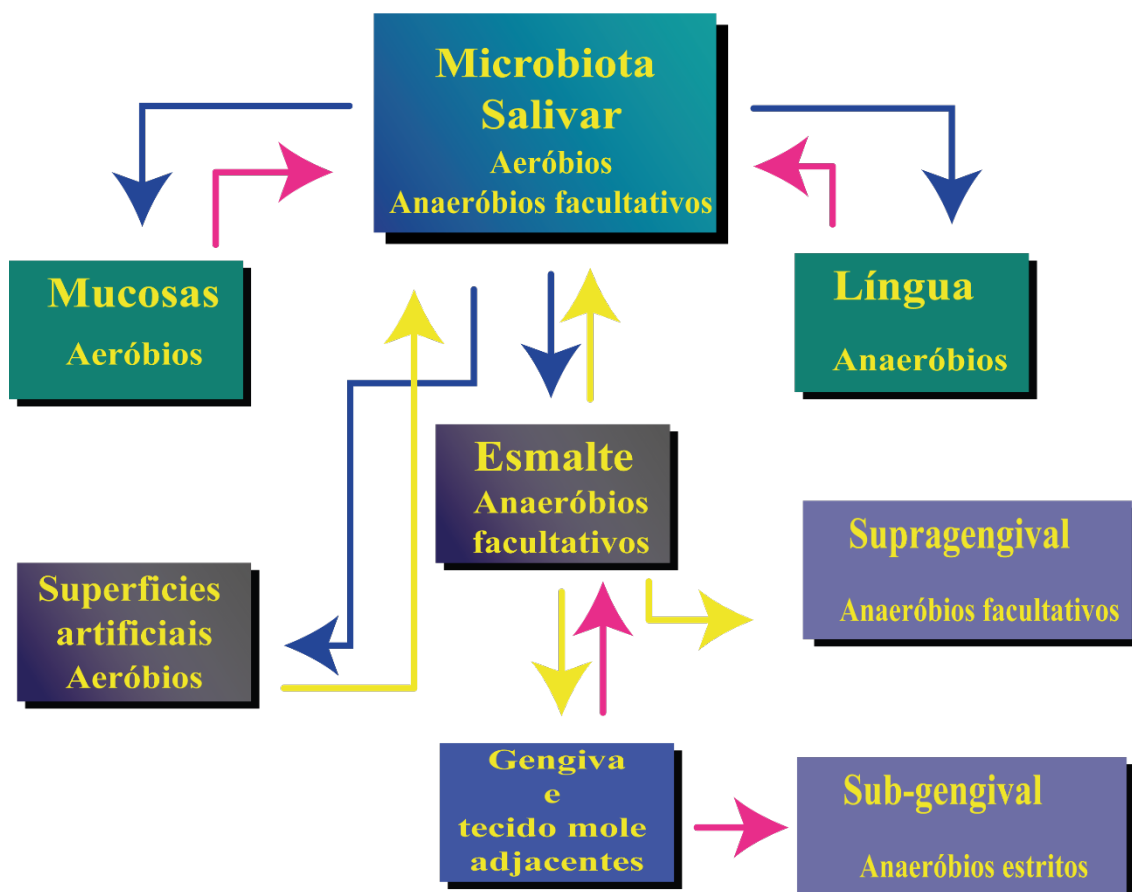


Figura 2: Distribuição da microbiota oral sobre as superfícies da boca, oboração própria.

Resistência antibiótica

Para avaliar a mudança nos padrões de resistência microbiana, foi realizada um ensaio clínico randomizado com 80 pacientes com periodontite distribuídos aleatoriamente em dois grupos. No grupo A, os pacientes receberam 375 mg de amoxicilina e 500 mg de metronidazol três vezes ao dia durante 7 dias durante a fase de tratamento não cirúrgico. No grupo B, os antibióticos foram administrados durante a fase cirúrgica. A resistência do *Streptococcus viridans* à penicilina e eritromicina foi determinada pelo teste epsilométrico. Não houve diferença da terapia com antibióticos, administrada durante a fase de tratamento não cirúrgico ou durante a fase cirúrgica, no aparecimento de *Streptococcus viridans* resistente à penicilina. A resistência à eritromicina foi alta no início do estudo e permaneceu inalterada ao longo do estudo. A concentração inibitória mínima para penicilina e eritromicina foram correlacionadas. A amoxicilina mais o metronidazol não afetaram significativamente o padrão de resistência do *Streptococcus viridans* à penicilina ou eritromicina (Mombelli et al., 2016).

O metronidazol e a levofloxacina são amplamente empregues no tratamento da periodontite, mas o desenvolvimento de resistência após administração de altas doses por via oral a longo prazo, limita seu uso (Khan et al., 2016).

O *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é um patógeno reconhecidamente envolvido em periodontite agressiva. Sete sorotipos de *A. actinomycetemcomitans* existem com uma gama de virulência e distribuição, dependente da etnia e geografia. A capacidade de *A. actinomycetemcomitans* em invadir tecidos moles pode requerer o uso de antibióticos sistêmicos para o tratamento, porém existem variações na sua suscetibilidade a antibióticos dependendo da localização geográfica. Sorotipos de *A. actinomycetemcomitans* isolados de 50 pacientes com periodontite agressiva foram determinados por Reação de Cadeia de Polimerase (PCR). A resistência bacteriana foi avaliada para oito antibióticos [penicilina (1 U), amoxicilina (2µg), amoxicilina / ácido clavulânico (30 µg), metronidazol (5 µg), clindamicina (2 µg), tetraciclina (10 µg), ciprofloxacina (5 µg) e ceftazidima (30 µg)] por difusão em disco. As prevalências dos

sorotipos a, c, b, e mistos foram de 48%, 22%, 2% e 12%, respectivamente. O sorotipo de isolados de sete pacientes (14%) não pôde ser deduzido por PCR. Dos 56 isolados testados, 100% eram resistentes a penicilina e metronidazol, 87,5% para clindamicina, 83,9% para amoxicilina e 76,8% ceftazidima. Baixas taxas de resistência à tetraciclina (8,9% resistente) e amoxicilina / ácido clavulânico (14,3% resistente) foram observados, enquanto que nenhum isolado foi resistente à ciprofloxacina. Como em várias publicações, o tratamento sugerido para periodontite agressiva inclui o uso combinado de amoxicilina com metronidazol; os resultados destacam a necessidade de investigações de cultura e suscetibilidade a antimicrobianos em pacientes com periodontite agressiva antes do uso sistêmico de antibióticos concomitantemente à terapia periodontal (Akrivopoulou et al., 2017).

Antibióticos na doença periodontal

Estudos anteriores forneceram evidências substanciais sobre a associação de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (genótipo JP2) altamente leucotóxico, com periodontite agressiva localizada. Esse estudo teve como objetivo avaliar a presença de JP2 em indivíduos com periodontite agressiva localizada após tratamento periodontal. Sessenta pacientes afro-americanos com periodontite agressiva localizada entre 5 e 25 anos, foram examinados. Na linha de base, profundidade da bolsa, nível de inserção clínica, sangramento na sondagem e índice de placa foram medidos e a placa subgengival foi coletada dos locais afetados pela periodontite agressiva localizada e dos locais saudáveis, para cada participante. Os pacientes receberam desbridamento ultrassônico de boca inteira, descamação e planeamento radicular e uma prescrição de 7 dias de amoxicilina + metronidazol. Os participantes foram reavaliados, e receberam terapia de manutenção regular aos 3, 6 e 12 meses, após o tratamento. A técnica de PCR foi utilizada para detectar a presença do genótipo JP2 antes e após o tratamento. No início do estudo, a sequência JP2 foi identificada em 75% dos locais doentes com periodontite agressiva localizada e em 56,67% dos locais saudáveis. Aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento, a adesão dos pacientes foi de 40, 31 e 31, respectivamente, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (genótipo JP2) diminuiu para 17,5%, 6,45% e 3,23%,

respetivamente, nos locais afetados e para 2,5%, 3,23% e 0%, respetivamente, em locais saudáveis. As correlações significativas foram observadas entre a presença de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (genótipo JP2) e a profundidade da bolsa média e nível de inserção clínica, pós-terapia. A terapia periodontal foi bem-sucedida na redução dos parâmetros clínicos da periodontite agressiva localizada e da presença subgengival de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (genótipo JP2) em locais saudáveis e doentes (Burgess et al., 2017).

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar a eficácia clínica do probiótico local *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) e antibióticos sistêmicos como adjuvante ao alisamento e aplainamento radicular no tratamento da periodontite crônica. Trinta participantes sistemicamente saudáveis com diagnóstico clínico de periodontite crônica (foram divididos em metade, tendo um grupo recebido probiótico e o outro, antibióticos). Todos os pacientes foram submetidos a raspagem e alisamento radicular. O probiótico foi administrado duas vezes ao dia durante 3 meses, enquanto uma combinação de amoxicilina + metronidazol foi administrada três vezes ao dia durante 7 dias. A análise estatística mostrou, para ambos os grupos, melhoria estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos: índice de placa, sangramento na sondagem, profundidade da bolsa periodontal e ganho do nível de inserção clínica em cada consulta de acompanhamento. No entanto, a comparação intergrupos dos parâmetros clínicos periodontais não mostrou diferenças com significado estatístico. O uso adjuvante de *L. reuteri*, juntamente com o raspagem e alisamento radicular, mostrou melhoria semelhante em todos os parâmetros periodontais clínicos. Isso indica que ambos os agentes terapêuticos adjuvantes mostraram eficácia semelhante na resolução da inflamação e na melhoria dos resultados periodontais (Ikram et al., 2019).

Dezassete pacientes com periodontite agressiva generalizada, 10 com periodontite agressiva localizada e 10 controles saudáveis foram incluídos para avaliar o efeito do tratamento periodontal no *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (genótipo JP2), nos níveis séricos de IgG contra sua proteína da membrana externa (Omp29) e seus sorotipos na periodontite agressiva. Os participantes foram submetidos ao tratamento periodontal - descamação e aplainamento radicular mais antibióticos. Parâmetros periodontais, por exemplo, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica, foram avaliados na linha de base e em 1 ano. A IgG sérica contra Omp29 e os sorotipos a, b e c foram determinados

por Imunoensaio enzimático, ELISA. Os níveis da estirpe JP2 de *A. actinomycetemcomitans* foram determinados em amostras de biofilme subgengival por PCR. O tratamento periodontal resultou em reduções significativas dos níveis de profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e IgG contra Omp29 dos sorotipos b e c. Após a terapia, os níveis de IgG contra os sorotipos de *A. Actinomycetemcomitans*, bem como na contagem da estirpe JP2, tornaram-se semelhantes aos controles. Esta redução na contagem da estirpe JP2, foi correlacionada com uma redução da resposta de doença periodontal. A raspagem e o planeamento radicular associado a antibióticos reduziram a resposta dos níveis de IgG contra os sorotipos b e c, envolvidos na periodontite agressiva generalizada, enquanto a resposta sérica aumentou contra o sorotipo comensal a, de forma semelhante ao que ocorre em indivíduos clinicamente saudáveis (Rebeis et al., 2019).

Metronidazol

O benefício da desinfecção da boca total sobre a raspagem e aplainamento radicular, com ou sem metronidazol adjuvante, no tratamento da periodontite destrutiva crônica permanece ambíguo, assim como a associação a longo prazo entre os resultados clínicos e microbiológicos após tal estratégia. O objetivo deste estudo foi examinar a relação entre os resultados clínicos e microbiológicos de quatro estratégias de tratamento diferentes para periodontite destrutiva crônica entre pacientes que mantêm excelente higiene bucal e baixos scores de sangramento gengival. Cento e oitenta e quatro pacientes com periodontite e capazes de manter um alto padrão de higiene bucal foram alocados aleatoriamente em um dos quatro grupos de tratamento: 1) desinfecção da boca total + metronidazol; 2) desinfecção da boca total + placebo; 3) raspagem e aplainamento radicular + metronidazol; e 4) raspagem e aplainamento radicular + placebo. Registos de placa, sangramento na sondagem, profundidade de sondagem e nível de fixação clínica foram realizados em quatro locais por dente na linha de base, 3 e 12 meses após o tratamento. Antes do tratamento, amostras subgengivais reunidas foram obtidas das cinco bolsas mais profundas, que foram novamente amostradas 3 e 12 meses após o tratamento. Avaliações microbiológicas de oito patógenos periodontais putativos foram realizadas

usando o método de hibridação DNA. Os níveis de espécies bacterianas já eram relativamente baixos no início do estudo. O único fator microbiano associado de forma estatisticamente significativa aos resultados clínicos do tratamento após 12 meses, foi a associação entre reduções de *Tannerella forsythia* e ausência de profundidade de sondagem ≥ 5 mm. (Preus, Dahlen, et al., 2015).

Outros autores avaliaram o efeito da raspagem e aplainamento radicular convencional concluído em 21 dias ou 1 dia de terapia fotodinâmica, com ou sem metronidazol adjuvante administrado sistemicamente na presença de *P. gingivalis* e *T. forsythia* após 3 e 12 meses. Antes do tratamento, amostras subgengivais reunidas foram obtidas das cinco bolsas mais profundas. Os mesmos locais foram amostrados novamente 3 e 12 meses após o tratamento. Todas as amostras foram analisadas para *P. gingivalis* e *T. forsythia* por PCR, enquanto *A. actinomycetemcomitans* e outras bactérias foram identificadas por técnicas de cultura. No início, 47% das amostras foram positivas para *P. gingivalis*, enquanto quase todas as amostras foram positivas para *T. forsythia*. A ocorrência de *P. gingivalis* e *T. forsythia* foi significativamente reduzida aos 3 e 12 meses após o tratamento no grupo terapia fotodinâmica + metronidazol, mas não nos outros grupos de tratamento. A terapia fotodinâmica + metronidazol teve um efeito significativo em pacientes com *P. gingivalis* e *T. forsythia*, resultando em uma redução significativa no número de pacientes em que esses microrganismos puderam ser detectados aos 3 e 12 meses após a terapia (Preus, Gjermo, et al., 2015).

Um estudo, foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia no tratamento de infecções periodontais através de filmes biodegradáveis e intrapocket de quitosana carregados com metronidazol e levofloxacina, destinados à inserção em bolsas periodontais. Os filmes foram desenvolvidos pela técnica de fundição com solvente, utilizando propileno glicol, como plastificante e glutaraldeído, como agente de reticulação. Suas características físicas, como o conteúdo do fármaco, pH da superfície, índice de intumescimento e resistência à dobra, exibiram resultados aceitáveis, revelando estabilidade dos filmes e compatibilidade entre fármacos e excipientes. Imagens de microscopia eletrônica dos filmes mostraram a presença de partículas livres do fármaco na superfície. A liberação *in vitro* em tampão McIlvaine pH 6,6 foi de natureza sustentada, assistida pelo efeito de rotura. As concentrações de quitosana e de agente de reticulação afetaram negativamente a liberação do medicamento e afetaram

positivamente o T90 (tempo de libertação de 90% do medicamento) devido à densidade da matriz alterada. Em contraste, a concentração do plastificante aumenta a permeabilidade da membrana e, portanto, aumenta a libertação do medicamento, diminuindo o T90. Filmes reticulados demonstraram libertação sustentada por até 7 dias. A eficácia antibacteriana dos filmes foi testada em *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, indicando boa atividade antibacteriana. Os ensaios clínicos em pacientes comprovaram a eficácia terapêutica dos filmes por uma redução significativa nos índice gengival, índice de placa e profundidade da bolsa (Khan et al., 2016).

A evidência da eficácia do metronidazol como terapia adjuvante ao procedimento periodontal no tratamento de pacientes com periodontite crônica não é conclusiva. O objetivo deste estudo foi comparar o efeito do metronidazol (administrado localmente como um gel ou sistemicamente como um comprimido) como uma terapia adjuvante com desbridamento periodontal de boca cheia (1 h de ultrassom remoção de cálculos / placas) em fumadores com periodontite crônica. Este estudo piloto envolveu 30 fumadores com pelo menos seis dentes com perda de inserção clínica de ≥ 5 mm e profundidade de sondagem ≥ 5 mm. Eles foram divididos aleatoriamente em um de três grupos (n = 10): (i) 3 g diários de gel de placebo aplicados topicamente (usando uma bandeja dental com o gel durante a noite) + desbridamento periodontal; ii) 3 g por dia de um benzoato de 15% de metronidazol gel aplicado topicamente (usando uma bandeja dental com o gel durante a noite) + desbridamento periodontal; e (iii) uma dose única diária de 750 mg metronidazol + desbridamento periodontal. Parâmetros clínicos (índice de placa visível, índice de sangramento gengival, nível relativo de inserção e profundidade de sondagem e quantitativa (por PCR em tempo real) de *Aggregatibacter Actinomyces*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia* foram avaliados em basal e ao 1º, 3º e 6º mês após o desbridamento periodontal. Não houve diferença estatisticamente significativa no índice de sangramento gengival médio e valores visíveis do índice de placa na linha de base entre os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos em todos os parâmetros avaliados. No entanto, reduções significativas no índice de sangramento gengival em 3 e 6 meses foram observadas, em todos grupos. Reduções significativas na profundidade de sondagem e no anexo relativo níveis de 1, 3 e 6 meses foram observados em todos os grupos. Significativas reduções nos níveis bacterianos aos 7 e 30 dias foram observadas em todos os grupos. O grupo com uso adjuvante de metronidazol (gel ou comprimido) no desbridamento periodontal tiveram melhoria clínica e microbiológica semelhante em

comparação ao tratamento com placebo + desbridamento periodontal em fumadores com periodontite crônica até 6 meses após o tratamento (Bergamaschi et al., 2016).

O efeito de um sistema de administração de medicamentos contendo metronidazol prescrito para periodontite no biofilme supragengival foi avaliado e investigada a possível interferência desse biofilme, no perfil de liberação do medicamento. Os biofilmes de *Streptococcus mutans* foram cultivados e expostos a uma formulação de metronidazol de liberação controlada ou à mesma formulação sem metronidazol (controle negativo). Biofilmes não tratados foram utilizados como controle negativo. Biofilmes e meio de cultura (contendo células destacadas) foram coletados 24, 48, 72 e 96 h após a primeira exposição aos tratamentos. A biomassa do grupo metronidazol foi menor do que a do grupo controle negativo, em todos os momentos. Embora a metronidazol tenha produzido baixas taxas de liberação de drogas na presença do biofilme, foi suficiente para reduzir a viabilidade por 24 h e afetar o metabolismo bacteriano por 48 h. Esses resultados sugerem que a metronidazol parece desestabilizar o biofilme supragengival. Este biofilme pode interferir na liberação de metronidazol da formulação (Ré et al., 2016).

O objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que não há diferença no resultado clínico de 1 ano da terapia entre os grupos de pacientes tratados com alisamento e aplainamento radicular convencional realizado por 2 a 3 semanas e com tratamento de boca total com ou sem metronidazol adjuvante. Não foram observadas diferenças nos valores médios de nível de inserção clínica ou profundidade de sondagem entre os quatro grupos experimentais no início e aos 3 e 12 meses após o tratamento. Todos os quatro grupos apresentaram melhorias significativas em todos os parâmetros. No entanto, usando a ausência de bolsas de 5 mm como critério para o sucesso do tratamento, os dois grupos que receberam metronidazol adjuvante apresentaram desempenho significativamente melhor do que os dois grupos de placebo. O metronidazol teve um efeito adjuvante significativo em pacientes com microbiota subgengival sensível ao metronidazol nos parâmetros clínicos de nível de inserção clínica, profundidade de sondagem e ausência de bolsas de 5 mm (Preus et al., 2017).

A periodontite é uma infecção bacteriana crônica e o seu tratamento efetivo depende da retenção de antibióticos em concentrações efetivas nas bolsas periodontais. Neste estudo, um sistema cristalino líquido liotrópico inverso à base de solução em gel foi explorado para fornecer metronidazol às bolsas periodontais para tratamento local da

periodontite. Verificou-se que o precursor líquido liotrópico inverso carregado com metronidazol espontaneamente se transformou em gel na presença de água na cavidade oral. A baixa viscosidade do precursor permitiria sua penetração nos locais de infecção bastante difíceis de alcançar, enquanto a adesividade às nanoestruturas cristalinas do gel formado permitiriam sua adesão firme às bolsas periodontais. O sistema líquido liotrópico inverso forneceu libertação sustentada de medicamentos durante uma semana *in vitro*. Resultados de estudo *in vivo* usando um modelo de periodontite de coelho mostraram que o sistema líquido liotrópico inverso foi capaz de manter as concentrações de metronidazol nas bolsas periodontais acima da concentração mínima de inibição por mais de 10 dias, sem concentração detetável de droga no sangue. Devido à transição espontânea solução-gel nas bolsas periodontais e nanoestruturas cristalinas líquidas únicas, o líquido liotrópico inverso *in situ* forneceu tratamento eficaz da periodontite por um período prolongado de tempo com efeitos colaterais sistemáticos reduzidos, em comparação com a suspensão de metronidazol por 24 horas com concentrações detetáveis de metronidazol no sangue após 6 h (Mei et al., 2017).

O objetivo deste estudo foi avaliar a suscetibilidade de bactérias Gram-, predominantemente anaeróbias a antibióticos em pacientes com periodontite que, 5 anos antes, haviam sido submetidos a terapêutica clínica com ou sem metronidazol adjuvante. Uma amostra combinada foi colhida dos 5 locais mais profundas de cada um dos 161 pacientes que completaram o seguimento de 5 anos após o tratamento. As amostras foram analisadas por cultura. No total de 85 estirpes anaeróbicas foram isoladas a partir da flora subgingival de 65/161 amostras de pacientes, identificadas e testadas quanto à suscetibilidade a antibióticos por determinação da concentração inibitória mínima. Foram realizados testes de sensibilidade aos seguintes antibióticos: metronidazol, penicilina, amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico. Das 85 estirpes, 73 eram bastonetes (21 *Porphyromonas* spp., 22 *Prevotella* / *Bacteroides* spp., 23 *Fusobacterium* / *Filifactor* spp., 3 *Campylobacter* spp. e 4 *Tannerella* *forsítia*). Todas estas bactérias foram isoladas dos pacientes tratados, independentemente dos procedimentos terapêuticos, 5 anos antes. Três estirpes (*Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium propionicum*, *Parvimonas*) mostraram valores de concentração inibitória mínima para metronidazol com um ponto de rutura > 4 mg / mL. Todas as cepas de *Porphyromonas* e *Tannerella* foram altamente suscetíveis. Não foram encontradas estirpes resistentes ao metronidazol, enquanto

algumas mostraram resistência contra antibióticos beta-lactâmicos (Dahlen & Preus, 2017).

A Periodontite é uma infecção microbiana comum que envolve a formação de bolsas devido à destruição do ligamento periodontal. O seguinte estudo foi orientado para fornecer uma abordagem holística para o tratamento da periodontite, incluindo a entrega localizada de hidroxiapatita nanométrica como carga de reforço e prata-metronidazol como desinfetante de bolsa periodontal adjunto à terapia periodontal atual por causa de seu amplo espectro na atividade antimicrobiana e baixa toxicidade sistêmica. O recém-sintetizado complexo (prata-metronidazol) exibiu maior atividade antibacteriana contra a tensão sobre a prata e o metronidazol mencionados. Os resultados de estudos *in vitro* sugeriram boas compatibilidade do complexo metálico com a matriz polimérica. *In vitro* e *in vivo* estudos mostram atividade antimicrobiana de amplo espectro do complexo metálico e demonstram o potencial da nano-hidroxiapatita biomimética no preenchimento de defeitos periodontais. As observações indicaram que a formulação acima poderia desempenhar um papel útil no tratamento de periodontite (Deepak et al., 2018).

Com o objetivo de mostrar os resultados clínicos e radiográficos das lesões intra-ósseas peri-implantite tratadas não cirurgicamente e com metronidazol sistêmico adjuvante, com seguimento médio de 50 meses, indivíduos diagnosticados com peri-implantite (profundidade de sondagem ≥ 5 mm com sangramento concomitante na sondagem e / ou supuração) com evidência radiográfica de defeitos ósseos > 2 mm, foram incluídos neste estudo. Os implantes afetados receberam uma sessão de desbridamento mecânico não cirúrgico com curetas ultrassônicas e de aço. O metronidazol sistêmico foi imediatamente prescrito por 7 dias. Dezoito pacientes e 25 implantes foram incluídos nesta investigação. No início do estudo, o nível ósseo radiográfico médio e o componente intra-ósseo foram $4,52 \pm 2,14$ mm e $3,93 \pm 1,51$ mm, respectivamente. Após um seguimento médio de 54 (intervalo: 12 a 108) meses, a redução do nível ósseo radiográfico médio foi de $2,6 \pm 0,21$ mm, e a redução do componente intraósseo foi de $2,85 \pm 0,37$ mm ($P < 0,05$). Foi observada uma redução média da profundidade de sondagem de $4,66 \pm 1,33$ mm. Dentro dos limites deste estudo, o tratamento não-cirúrgico da peri-implantite com a administração adjuvante de metronidazol sistêmico mostrou eficácia potencial em termos de profundidade de sondagem e redução de defeitos radiográficos após um seguimento médio de 54 meses (Liñares et al., 2019).

O tratamento da periodontite geralmente é focado na redução ou erradicação de patógenos periodontais usando antibióticos contra bactérias anaeróbias, como o metronidazol. Além disso, recentemente a correlação entre doenças periodontais e superexpressão de espécies reativas de oxigênio, levou à introdução de biomoléculas antioxidantes na terapia. Neste trabalho, foram desenvolvidos comprimidos bucais bioadesivos, constituídos por uma matriz hidrofílica carregada com metronidazol e nanopartículas lipofílicas como veículo de curcumina. Os dados demonstram a capacidade de promover a penetração da curcumina nos domínios lipofílicos da membrana mucosa, enquanto o metronidazol pôde penetrar e permear o tecido da mucosa, **para** permitir a sua atividade antibacteriana locorregional. Esses resultados apoiam fortemente a possibilidade de usar este novo comprimido bioadesivo para fornecer metronidazol juntamente com curcumina para tratamento tópico de doenças periodontais (Murgia et al., 2019).

Amoxicilina + metronidazol

A vantagem específica de administrar antibióticos sistêmicos durante a terapia inicial não cirúrgica ou no contexto da cirurgia periodontal, não é clara. Para avaliar os resultados diferenciais da terapia periodontal suplementada com amoxicilina + metronidazol durante a fase de tratamento não cirúrgico ou cirúrgico, oitenta participantes com periodontite moderada a avançada associada ao *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* foram randomizados em dois grupos de tratamento: grupo A, antibióticos (500 mg de metronidazol + 375 mg de amoxicilina três vezes ao dia por 7 dias) durante a primeira fase não cirúrgica da terapia periodontal e placebo durante a segunda fase cirúrgica; e no grupo B, placebo durante a primeira fase não cirúrgica da terapia periodontal e antibióticos (500 mg de metronidazol + 375 mg de amoxicilina três vezes ao dia por 7 dias) durante segunda fase cirúrgica. Menos pacientes do grupo A precisaram de terapia adicional, o número médio de intervenções cirúrgicas foi menor e o tempo de tratamento na fase cirúrgica, foi também, menor. Seis meses após a segunda fase cirúrgica, o número médio de bolsas residuais (grupo A: $2,8 \pm 5,2$; grupo B: $2,2 \pm 5,0$) não foi significativamente diferente e foi mantido por 12 meses nos dois grupos.

Administrando antibióticos durante a primeira fase não cirúrgica da terapia periodontal ou segunda fase cirúrgica produziram resultados semelhantes a longo prazo, mas os antibióticos durante a primeira fase não cirúrgica da terapia periodontal resolveram a doença mais rapidamente e, assim, reduziram a necessidade de intervenção cirúrgica adicional (Mombelli et al., 2015).

Na avaliação de trinta e seis pacientes com periodontite agressiva, designados aleatoriamente para tratamento com raspagem e aplainamento radicular, seguidos pela administração sistêmica de antibióticos (amoxicilina + metronidazol) ou raspagem e aplainamento radicular + terapia fotodinâmica; foram analisadas as concentrações de metaloproteinases (MMP)-8 e -9 no fluido gengival clavicular, no início e aos 3 e 6 meses após o tratamento. No grupo que recebeu antibióticos, os pacientes apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa do nível de MMP-8 no fluido gengival clavicular nos 3 e 6 meses após o tratamento. No grupo que recebeu terapia fotodinâmica, a alteração do nível de MMP-8 no fluido gengival clavicular, não foi estatisticamente significativa. Ambos os grupos mostraram aos 3 e 6 meses uma diminuição nos níveis de MMP-9; no entanto, essa mudança não atingiu significância estatística. Dentro dos limites do presente estudo, pode-se sugerir que em pacientes com periodontite agressiva, a terapia periodontal não cirúrgica em conjunto com a administração sistêmica adjuvante de amoxicilina + metronidazol é mais eficaz na redução dos níveis de MMP-8 no fluido gengival clavicular em comparação com o uso adjuvante de terapia fotodinâmica (Skurska et al., 2015).

A terapia periodontal é frequentemente suplementada por antibióticos sistêmicos, embora o seu impacto no curso da doença, ainda não esteja claro. Harks num estudo multicêntrico prospetivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, composto por pacientes que sofriam de periodontite moderada a grave, avaliou o impacto do uso adjuvante racional de amoxicilina sistêmica 500 mg mais metronidazol 400 mg (3x / dia, 7 dias) na perda de inserção. A terapia padronizada compreendeu desbridamento mecânico em conjunto com antibióticos ou administração de placebo e manutenção com intervalos de 3 meses. Dos 506 pacientes participantes, foram incluídos, 406 no estudo. A perda de inserção mediana observado no grupo placebo foi de 7,8% em comparação com 5,3% no grupo que recebeu antibióticos. Ambos os tratamentos foram eficazes na prevenção da progressão da doença. Comparada ao placebo, a prescrição de antibióticos

sistêmicos adjuvantes empíricos mostrou uma pequena redução adicional absoluta, embora estatisticamente significativa, na perda adicional do implante. Os terapeutas devem considerar o risco geral do paciente para doença periodontal ao decidir a favor ou contra a prescrição de antibióticos adjuvantes (Harks et al., 2015).

Num relato de caso, os resultados de 10 anos em um indivíduo com periodontite agressiva generalizada tratada por uma abordagem terapêutica periodontal regenerativa e uso adjuvante de antibióticos amoxicilina + metronidazol, após uma terapia periodontal de manutenção sistemática mostrou que o uso de derivados da matriz do esmalte e antibioticoterapia adjuvante no tratamento da periodontite agressiva generalizada, resultou em melhorias nos parâmetros clínicos e no preenchimento ósseo radiográfico. Essa abordagem terapêutica combinada após uma terapia periodontal de suporte sistemática apoia a manutenção a longo prazo dos dentes com defeitos periodontais avançados anteriores, demonstrando estabilidade bem-sucedida após 10 anos de acompanhamento. O protocolo de tratamento combinado usando derivados da matriz do esmalte mais antibioticoterapia adjuvante, associado a uma terapia periodontal de suporte sistemática, beneficia a manutenção a longo prazo dos dentes com defeitos periodontais avançados anteriores em indivíduos com periodontite agressiva generalizada, apoiando essa abordagem como uma alternativa no tratamento de periodontite agressiva generalizada (Junior et al., 2015).

Um estudo clínico randomizado com o objetivo de avaliar o efeito da administração sistêmica de moxifloxacina em comparação com amoxicilina + metronidazol, combinada com tratamento não cirúrgico, foi conduzido em pacientes com periodontite agressiva generalizada em um acompanhamento de 6 meses. Um total de 39 pacientes com periodontite agressiva generalizada sistemicamente saudáveis foram avaliados neste ensaio clínico. Os parâmetros periodontais foram registrados na linha de base durante o 1º, 3º e 6º mês. Os pacientes receberam 400 mg de moxifloxacina uma única vez ao dia ou 500 mg de metronidazol e 500 mg de amoxicilina três vezes ao dia por 7 dias consecutivos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhum parâmetro na linha de base. Ambos os grupos levaram a uma diminuição estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos periodontais em comparação com os valores basais (Guzeldemir-Akcakanat & Gurgan, 2015).

Num ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo foram comparados, os níveis de interferon γ (IFN- γ), prostaglandina E2 (PGE2) e interleucina (IL)-6 no fluido gengival da periodontite agressiva generalizada, em pacientes tratados com terapia não cirúrgica associada a amoxicilina + metronidazol (grupo teste) ou sem terapia adjuvante com antibiótico (grupo controle). Ambas as terapias promoveram reduções de profundidade de sondagem, com o grupo experimental apresentando uma redução adicional de profundidade de sondagem na análise de boca cheia e bolsas profundas nos acompanhamentos de 3 e 6 meses. Durante o período do estudo, apenas o grupo experimental obteve, uma redução nos níveis de PGE2 em bolsas profundas aos 3 e 6 meses, enquanto os níveis de IFN- γ e IL-6 permaneceram inalterados. No entanto, as diferenças nos parâmetros imunológicos não foram estatisticamente significantes entre os grupos. Pode-se concluir que a amoxicilina + metronidazol associada à terapia não cirúrgica promove uma redução adicional de profundidade de sondagem no tratamento da periodontite agressiva generalizada; no entanto, essa terapia não promoveu benefícios adicionais nos parâmetros imunológicos avaliados (Taiete et al., 2016).

Num estudo com o objetivo de comparar os resultados clínicos de pacientes com periodontite crônica moderados-avançados tratados com: raspagem e aplainamento radicular, raspagem e aplainamento radicular com amoxicilina + metronidazol, raspagem e aplainamento radicular com azitromicina. Trinta e sete não fumadores, com periodontite crônica moderada a avançada generalizada foram divididos em três grupos de tratamento: raspagem e aplainamento radicular, amoxicilina + metronidazol e azitromicina. Os pacientes receberam os antibióticos após a última sessão de raspagem e aplainamento radicular e foram avaliados três meses depois. Alterações nos parâmetros clínicos foram comparadas entre os grupos. Análises separadas foram executadas para: “todos os locais”, “locais molares”, “locais com diferentes gravidades de perda de inserção” e “número de locais com perda de inserção raso, moderado e profundo”. Os três grupos apresentaram melhorias, na maioria dos parâmetros clínicos. Em três meses, o grupo que realizou, amoxicilina + metronidazol mostrou uma redução maior na perda de inserção em comparação com o grupo da azitromicina na "análise de todos os locais". Os molares apresentaram melhor redução da perda de inserção com amoxicilina + metronidazol que a raspagem e aplainamento radicular. A profundidade de bolsa na categoria 4-6 mm reduziu mais no grupo da amoxicilina + metronidazol do que no raspagem e aplainamento radicular. Este grupo também experimentou um aumento maior no número de locais com

inserção de 1–3 mm que o grupo da azitromicina. Antibióticos sistêmicos adjuvantes na fase inicial do tratamento podem resultar em melhores resultados clínicos (Saleh et al., 2016).

Para avaliar o efeito da administração sistêmica de amoxicilina+ metronidazol por 3 ou 7 dias foi realizado o seguinte estudo que envolveu 102 pacientes com periodontite crônica grave, aleatoriamente dividido em três grupos de tamanhos iguais e tratados com raspagem e alisamento radicular e planeamento dentro de 24 h (raspagem e alisamento radicular) + placebo (Grupo A) ou raspagem e alisamento radicular + amoxicilina + metronidazol (ambos 500 mg, 3 vezes ao dia) por 3 dias (Grupo B) ou raspagem e alisamento radicular + amoxicilina + metronidazol (ambos 500 mg, 3 vezes ao dia) por 7 dias (Grupo C). Nível de inserção clínica, sangramento na sondagem, scores de placa bucal e o índice de sangramento gengival foram avaliados antes do tratamento (basal) e em 3 e 6 meses, após o tratamento. Noventa e um pacientes completaram o estudo. Aos 3 e 6 meses, todos os três protocolos de tratamento resultaram em melhorias estatisticamente significativas comparada à linha de base para todos os parâmetros clínicos avaliados. Aos 6 meses, uma redução estatística significativamente maior no número médio de áreas com perda de inserção ≥ 6 mm foi observada no grupo B e no grupo C. Além disso, o regime antibiótico de 3 e 7 dias resultou em melhoria clínica significativa. Os presentes achados indicam que em pacientes com doença crônica grave, a terapia periodontal não cirúrgica em conjunto com administração sistêmica de amoxicilina + metronidazol de 3 ou 7 dias pode levar a melhorias significativas quando comparada à terapia não cirúrgica isoladamente (Cosgarea et al., 2016).

O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos clínicos do metronidazol + amoxicilina e aplicações repetidas da terapia fotodinâmica antimicrobiana como adjuvante no tratamento da periodontite crônica. Houve uma melhora significativa no nível de inserção clínica apenas no bolso intermediário no grupo terapia fotodinâmica antimicrobiana em comparação com o grupo metronidazol + amoxicilina entre a linha de base e 90 dias após o tratamento ($p = 0,01$). Houve redução do sangramento gengival e da percentagem de bolsas residuais aos 90 dias após o tratamento em comparação com a linha de base nos dois grupos ($p < 0,05$). As duas terapias adjuvantes propostas associadas ao tratamento mecânico convencional em pacientes com periodontite crônica foram

igualmente eficazes em termos de ganho de inserção clínica, controle de inflamação e eliminação de bolsas residuais (Theodoro et al., 2017).

Para avaliar os resultados clínicos ao fim de 12 meses após a administração sistêmica de amoxicilina + metronidazol adjuvante ao desbridamento subgengival foram recrutados 102 pacientes com periodontite crônica grave para serem tratados aleatoriamente da seguinte forma: raspagem radicular em 2 dias consecutivos e placebo por 7 dias (grupo A), amoxicilina + metronidazol (ambos 500 mg x 3 vezes ao dia) por 3 dias (grupo B), amoxicilina + metronidazol (ambos 500 mg x 3 vezes ao dia) por 7 dias (grupo C). Na linha de base, em 3, 6 e 12 meses foi determinada, a profundidade da sondagem, nível de inserção clínica, envolvimento da furca, sangramento na sondagem e score de placa da boca cheia. Setenta e cinco pacientes completaram o estudo. Aos 12 meses, os três grupos de tratamento apresentaram melhorias estatisticamente significativas da profundidade da sondagem média, nível de inserção clínica, sangramento na sondagem e número de locais com profundidade da sondagem 6 mm em comparação com a linha de base. A profundidade da sondagem residual média foi estatisticamente significativamente menor e o ganho de nível de inserção clínica estatisticamente significativa, maior nos dois grupos que fizeram antibióticos, em comparação com placebo. Enquanto reduções de profundidade da sondagem e ganho de nível de inserção clínica foram estatisticamente significantes significativamente maior no grupo C em comparação ao grupo A, apenas os grupos A e B de 3 dias apresentou com significado estatístico, menos locais com profundidade da bolsa 6 mm a 12 m. A redução no número de locais com profundidade da sondagem <6 mm (desfecho primário) não mostrou diferenças estatísticas significativas entre os 3 grupos de tratamento. No entanto, nos grupos B e C significativamente mais pacientes comparados ao grupo placebo atingiram baixo risco de progressão da doença aos 12 meses (4 locais com profundidade da sondagem <5mm). Aos 12 meses, ambos os protocolos com antibióticos adjuvantes resultaram em melhorias clínicas estatisticamente significativas, quando comparadas ao placebo (Cosgarea et al., 2017).

A rica flora bacteriana da cavidade oral é controlada pela resposta imune inata, incluindo peptídeos antibacteriano e entre eles, os peptídeos neutrófilos humanos 1-3 (HNP1-3). O conhecimento do envolvimento dos HNP em imunidade inata e adquirida do periodonto é fragmentado. O objetivo do estudo foi avaliar alterações nos níveis de

HNP1-3 no líquido gengival na periodontite crônica antes e depois da terapia periodontal não-cirurgia. Dezanove pacientes com doença periodontite crônica foram qualificadas para o estudo. Após exame periodontal, o local com profundidade da bolsa (DP) ≥ 4 mm foi selecionado. Todos os pacientes receberam tratamento periodontal envolvendo alisamento e planeamento de raiz com antibioticoterapia sistemática (amoxicilina 375 mg três vezes diariamente e metronidazol 250 mg três vezes ao dia por 7 dias), antes da terapia, 3 e 6 meses depois. Foram determinados parâmetros periodontais (profundidade de sondagem, sangramento gengival, índice de placa) e colhido o fluido gengival em local escolhido anteriormente. A terapia periodontal causou uma diminuição estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos avaliados nos locais da amostra, exceto por sangramento na sondagem. O nível de HNP1-3 mostrou um aumento estatisticamente significativo, podendo-se afirmar que a terapia periodontal não cirúrgica com administração sistêmica de amoxicilina e metronidazol aumenta o nível de HNP1-3 no fluido gengival (Dolińska et al., 2017).

Para avaliar a resposta clínica de longo prazo à terapia de manutenção periodontais, foram selecionados 141 afro-americanos diagnosticados com periodontite agressiva localizada, com idades entre 5 e 25 anos. Os pacientes foram submetidos a desbridamento mecânico periodontal mais uma semana de amoxicilina + metronidazol. A terapia mecânica foi repetida conforme necessário e os parâmetros clínicos (profundidade de sondagem e nível de inserção) foram registrados nos valores basais, 3, 6, 12, 18 e 24 meses e 2 visitas anuais adicionais de acompanhamento após o tratamento. Radiografias da dentição primária de pacientes com periodontite agressiva localizada em dentição permanente e irmãos saudáveis adicionais foram analisados retrospectivamente. A terapia periodontal melhorou significativamente a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica em até 4 anos (reduções médias: $2,18 \pm 1,03$ e $2,80 \pm 1,43$ mm, respectivamente). A percentagem de locais afetados foi reduzida em todos os momentos e mantida por até 4 anos. O não cumprimento de antibióticos / consultas afetou negativamente, a resposta ao tratamento. O desbridamento mecânico com uma semana de antibióticos sistêmicos, juntamente com a manutenção periodontal adequada, foi eficaz no tratamento e no prognóstico bem-sucedido do periodontite agressiva localizada (Miller et al., 2017).

Dezasseis pacientes com doença periodontal, foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos iguais, e tratados com alisamento e aplainamento radicular + amoxicilina + metronidazol, cada 500 mg, três vezes ao dia, por sete dias (grupo teste), ou com alisamento e aplainamento radicular + placebo por sete dias (grupo controle). Amostras de sangue venoso e saliva não estimulada foram coletados. A terapia periodontal não cirúrgica foi realizada simultaneamente com a administração de antibióticos. Equilíbrio de stress oxidativo foi avaliado medindo-se derivados de metabólitos reativos de oxigênio e o potencial antioxidante biológico no plasma. Após a avaliação microscópica do aspeto patológico das células epiteliais, seu número, viabilidade e a presença de Proteína C Reativa foi reavaliada da saliva em sete dias, enquanto o nível reduzido de glutathione, derivados de metabólitos reativos de oxigênio e potencial antioxidante biológico em três meses. Ao fim deste tempo, reduções estatísticas significativas da média periodontal ganhos de profundidade da bolsa e nível de inserção clínica foram encontrados no grupo teste. O score de placa bucal diminuiu de forma estatisticamente significativa no grupo controle. A média de glutathione, nível de potencial antioxidante biológico, número de células epiteliais, sua viabilidade e Proteína C Reativa não foram estatisticamente significativos. No grupo de teste, o status de stress oxidativo mudou de um nível muito alto para um nível médio, sugerindo que o uso adjuvante de antibióticos poderia contribuir para a redução dos metabólitos reativos de oxigênio, juntamente com melhorias clínicas significativas (Boia et al., 2018).

Com o objetivo de avaliar se não diabéticos com periodontite respondem melhor do que indivíduos com diabetes tipo 2 ao protocolo de tratamento de alisamento e aplainamento radicular e terapia combinada de metronidazol + amoxicilina, foram analisadas amostras subgengivais de biofilme por hibridação de DNA para 40 espécies bacterianas. Os indivíduos foram monitorados na linha de base, 3, 6 e 12 meses após a terapia. Vinte e nove diabéticos tipo 2 e 29 não-diabéticos, participaram neste estudo. Dos não-diabéticos e diabéticos, 68,9% e 75,9% respetivamente, atingiram o desfecho clínico do tratamento (≤ 4 locais com profundidade de sondagem ≥ 5 mm) 1 ano após da terapia. O grupo diabético apresentou menor média de melhora clínica da linha de base para 1 anos após a terapia. Indivíduos não diabéticos com periodontite grave não responderam melhor que os diabéticos tipo 2 ao protocolo de tratamento, tanto em termos de alcance do desfecho para tratamento e melhora da doença periodontal. Os diabéticos exibiram

uma pior resposta microbiológica e mostraram um processo de cicatrização mais associado a recessão gengival (Duarte et al., 2018).

A combinação de metronidazol + amoxicilina com alisamento e aplainamento radicular demonstrou ser um tratamento periodontal eficaz. No entanto, algumas questões essenciais associadas ao uso desses antibióticos permanecem sem resposta, como o tempo ideal de administração durante o curso do tratamento periodontal. Embora esses agentes sejam frequentemente prescritos após a fase de cicatrização do procedimento alisamento e aplainamento radicular, existe plausibilidade biológica para apoiar o seu uso em conjunto com o tratamento mecânico (Feres et al., 2018).

Com o objetivo de identificar se a amoxicilina + metronidazol sistêmico pode contribuir para reduzir a progressão da periodontite, 170 pacientes receberam desbridamento com amoxicilina sistêmica 500 mg + metronidazol 400 mg (3x / dia, 7 dias, n = 170) ou placebo (n = 175) e terapia de manutenção a cada três meses. Para identificar os limites, cada uma das seguintes características basais foi classificada em dois grupos (\geq valor limite / $<$ valor limite): sangramento na sondagem, extensão da profundidade de sondagem da bolsa ≥ 5 mm, nível clínico médio de inserção e idade. O efeito do tratamento em percentagem de locais com nova perda de inserção $\geq 1,3$ mm em 27,5 meses após o tratamento, foi calculado. Os antimicrobianos adjuvantes reduziram a perda média de inserção em pacientes <55 anos (5,2%), ou com $\geq 35\%$ profundidade de sondagem ≥ 5 mm (4,5%) ou com um nível médio de inserção > 5 mm (5,2%) no início do estudo em comparação para o placebo (9,0%, 11,6% e 12,5%). O estudo revelou que os benefícios clínicos da amoxicilina + metronidazol sistêmico podem depender da gravidade da periodontite e da idade dos pacientes (Eickholz et al., 2019).

A utilidade da administração de antibióticos sistêmicos adjuvantes para acelerar a cicatrização dos tecidos periodontais é um tópico de interesse, devido à falta de diretrizes claras. Para comparar os desfechos clínicos em pacientes que receberam azitromicina adjuvante, amoxicilina + metronidazol ou alisamento e aplainamento radicular isolados no tratamento da periodontite crônica moderada a grave, trinta e oito pacientes foram divididos aleatoriamente em: alisamento e aplainamento radicular sozinho; 500 mg de amoxicilina + 400 mg de metronidazol três vezes por dia durante 7 dias; ou 500 mg de azitromicina por 3 dias. Os antibióticos foram administrados após a primeira sessão de alisamento e aplainamento radicular e os parâmetros clínicos para as categorias de boca

cheia e profundidade de sondagem basal foram avaliados 2 meses após o tratamento. Trinta e quatro dos 38 pacientes completaram o estudo. Todos os grupos experimentaram melhorias significativas no nível de inserção clínica, profundidade de sondagem e sangramento na sondagem. A azitromicina exibiu reduções maiores de profundidade de sondagem do que o alisamento e aplainamento radicular sozinho para locais graves da linha de base, enquanto o Amoxicilina + metronidazol mostrou melhorias significativas em profundidade de sondagem e nível de inserção clínica do que o alisamento e aplainamento radicular sozinho para locais moderados e graves da linha de base. Das duas terapias antibióticas, a combinação amoxicilina + metronidazol mostrou maiores reduções na profundidade de sondagem em comparação com a azitromicina apenas nos locais moderados da linha de base. Conclui-se por este estudo que para pacientes com periodontite moderada a grave os antibióticos sistêmicos adjuvantes podem resultar em maiores benefícios clínicos (Liaw et al., 2019).

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do tratamento antibiótico sistêmico adjunto com amoxicilina + metronidazol em pacientes que receberam desbridamento subgingival não cirúrgico para peri-implantite. Quarenta indivíduos, com pelo menos um implante com peri-implantite grave, foram randomizados em um grupo experimental amoxicilina 500 mg + metronidazol 400 mg três vezes ao dia por 14 dias e um grupo controle tratado com placebo. No geral, ambos os tratamentos melhoraram os parâmetros clínicos ao longo do tempo. Em 1 ano, a profundidade média da sondagem, o nível médio de ligação clínica e as proporções de patógenos gengivais não diferiram significativamente entre os dois grupos. Além disso, as alterações médias de profundidade de sondagem e inserção clínica no pós-tratamento de 1 ano não diferiram significativamente entre os dois grupos entre a linha de base e o pós-tratamento de 1 ano. Estes resultados sugerem que a adição de amoxicilina + metronidazol ao protocolo de tratamento de pacientes submetidos a tratamento periodontal para com peri-implantite grave não melhora os resultados clínicos e microbiológicos do tratamento periodontal. O fato de metade dos implantes em ambos os grupos não alcançarem sucesso clínico (profundidade de sondagem <5 mm, ausência de bolsa periodontal, perda óssea) sugere que nenhum dos protocolos testados foi eficaz no tratamento da peri-implantite grave (Shibli et al., 2019).

Os ciclos mais longos (14 dias) de antibióticos adjuvantes à terapia não cirúrgica não parecem fornecer melhores resultados em termos de redução da doença periodontal ou ganho de nível de inserção clínica aos três meses. Não foram encontradas diferenças entre os grupos de dose alta e baixa. Nesse contexto, 400/500 mg ou 500/500 mg de amoxicilina + metronidazol três vezes ao dia devem ser recomendados por sete dias (Martín-Cabezas & Huck, 2019).

Azitromicina

Para avaliação dos benefícios clínicos de curto prazo de dois regimes antibióticos sistêmicos e o tratamento não cirúrgico da periodontite agressiva generalizada, quarenta e cinco pacientes foram selecionados e divididos nos seguintes três grupos: somente raspagem e aplainamento radicular; raspagem e aplainamento radicular mais azitromicina (grupo azitromicina); e raspagem e aplainamento radicular mais metronidazol + amoxicilina (grupo M + A). Os índices periodontais: profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice gengival, índice de placa e sangramento na sondagem, foram registrados na linha de base e após 3 meses de pós-terapia. Os parâmetros periodontais foram melhorados em todos os grupos após 3 meses de terapia. Os scores foram mais reduzidos nos grupos da azitromicina e no grupo metronidazol + amoxicilina que nos controles, mas essa diferença não alcançou significância estatística. Além disso, o índice de redução da placa de linha de base por 3 meses no grupo azitromicina não foi significativo. A terapia não cirúrgica, reduz a profundidade da sondagem, o nível de inserção periodontal e os achados de inflamação clínica. Essa tendência de cicatrização foi observada no grupo azitromicina, apesar dos scores básicos da placa. Portanto, o azitromicina pode ser ativa contra bactérias nos biofilme dentários (Ercan et al., 2015).

O objetivo desse estudo foi comparar o efeito do uso adjuvante sistêmico da azitromicina com amoxicilina + metronidazol no alisamento e aplainamento radicular em um estudo clínico. Dados de 60 indivíduos com periodontite crônica foram avaliados após alisamento e aplainamento radicular. Antibióticos foram administrados desde o primeiro dia de alisamento e aplainamento radicular, no grupo teste (n = 29), azitromicina por 3 dias e, no grupo controle (n = 31), amoxicilina + metronidazol por 7 dias. A profundidade

de sondagem, o nível de inserção e o sangramento na sondagem foram registados na linha de base e após 3 e 12 meses. O fluido gengival, foi analisado quanto aos níveis de MMP e IL-8. A placa subgengival foi retirada para avaliação das principais bactérias associadas à periodontite. Nos dois grupos, a profundidade de sondagem, o nível de inserção e o sangramento na sondagem foram significativamente reduzidos. Algumas diferenças significativas entre os grupos foram encontradas; o nível de inserção e sangramento na sondagem foram significativamente melhores no teste do que no grupo controle, no final do estudo. Os periodontopatógenos foram mais reduzidos no grupo teste. Pode ser declarada uma não inferioridade do tratamento com azitromicina em comparação com amoxicilina / metronidazol. A administração de azitromicina pode ser uma alternativa ao uso de amoxicilina + metronidazol adjuvante ao alisamento e aplainamento radicular em pacientes com periodontite crônica moderada ou grave, a aplicação de azitromicina como antibiótico único por 3 dias pode ser considerada como um antibiótico adjuvante adicional ao alisamento e aplainamento radicular em pacientes selecionados (Jentsch et al., 2016).

Clorexidina

Outros autores avaliaram a suscetibilidade antimicrobiana e a composição de biofilme subgengivais em pacientes com periodontite agressiva generalizada tratados com terapias mecânicas / antimicrobianas, incluindo clorexidina, amoxicilina e metronidazol. Os pacientes com periodontite agressiva generalizada alocados ao placebo (C, n = 15) ou grupo de teste (T, n = 16) receberam desinfecção de boca com clorexidina, descamação e planeamento radicular e amoxicilina (500 mg) + metronidazol (250 mg). Amostras de placa subgengival foram obtidas no início e aos 3, 6, 9 e 12 meses após a terapia de 3-4 bolsas periodontais, e as amostras foram reunidas e cultivadas em condições anaeróbicas. As concentrações inibitórias mínimas de amoxicilina, metronidazol e clorexidina foram avaliadas pelo método de microdiluição. As espécies bacterianas presentes no biofilme cultivado, foram identificadas por hibridação com DNA. No início do estudo, não foram observadas diferenças nas concentrações inibitórias mínimas entre os grupos para os três antimicrobianos. No grupo T, aumentos significativos nas concentrações inibitórias mínimas de clorexidina ($p < 0,05$) e

amoxicilina ($p < 0,01$) foram detectados durante os primeiros 3 meses; no entanto, a concentração inibitória mínima do metronidazol diminuiu aos 12 meses ($p < 0,05$). Para várias espécies, as concentrações inibitórias mínimas mudaram significativamente ao longo do tempo em ambos os grupos, ou seja, as concentrações inibitórias mínimas de estreptococos tendem a aumentar, enquanto para vários patógenos periodontais, as concentrações inibitórias mínimas, diminuíram. Foi observado um aumento transitório das concentrações inibitórias mínimas do biofilme subgengival para amoxicilina e clorexidina em pacientes periodontite agressiva generalizada tratados com terapia mecânica aprimorada com clorexidina tópico e amoxicilina + metronidazol sistêmico. Ambos os protocolos apresentaram efeitos limitados na microbiota subgengival cultivável (Lourenço et al., 2015).

O objetivo deste estudo foi determinar as variações nos parâmetros periodontais e na composição microbiológica nas bolsas periodontais na linha de base e aos 3 e 6 meses, após tratamento em pacientes com Periodontite Agressiva Generalizada em tratamento periodontal não cirúrgico combinado com clorexidina e antibióticos sistêmicos. A história médica e odontológica foi obtida de 10 indivíduos, com idade média de $30,6 \pm 2,7$ anos, diagnosticados com esta condição. Foi conduzido um tratamento periodontal não cirúrgico combinado com 0,12% de clorexidina, 875 mg de amoxicilina e 500 mg de metronidazol a cada 12 horas, durante dez dias. A placa foi retirada do local mais profundo da sondagem de cada sextante para identificar *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* usando técnicas de biologia molecular. Após 6 meses, o teste estatístico de Wilcoxon mostrou uma diminuição de 0,97 mm na inserção clínica ($p = 0,0047$) e 2,54 mm na profundidade de sondagem. Com o protocolo de tratamento utilizado neste estudo prospectivo, 6 meses após o tratamento, os pacientes tiveram uma probabilidade aproximadamente quatro vezes maior de apresentar profundidade de sondagem < 5 mm e bolsas periodontais sem bactérias patogênicas periodontais (Usin et al., 2016).

Metronidazol + doxiciclina

Vários antimicrobianos administrados localmente foram estudados na literatura como tratamentos adjuvantes ou primários para periodontite e peri-implantite com resultados conflitantes. O objetivo deste estudo foi duplo: (1) a formulação de um material de liberação controlada contendo metronidazol e doxiciclina; (2) uma avaliação *in vitro* de suas propriedades antibacterianas contra espécies planctônicas e de biofilme envolvidas em doenças periodontais e peri-implantares. Doxiciclina (10 mg / ml) e metronidazol (20 mg / ml) foram incorporados num gel de hidroxietilcelulose-polivinilpirrolidona-policarbofilo de cálcio. Três mililitros de gel foram dialisados contra solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco por 13 dias. A liberação de antibióticos aos 3, 7, 10 e 13 dias foi determinada espectroscopicamente. A atividade inibitória do gel experimental foi testada contra *A. actinomycetemcomitans*, *S. sanguinis*, *P. micra* e *E. corrodens* com um teste de difusão em ágar, um teste de biofilme de inativação e um estudo de microscópio de varredura a laser confocal (CLSMS) para *S. sanguinis* até 20 dias. Após 13 dias, a doxiciclina liberada foi de 9,7% (aos 3 dias = 1,2 mg; 7 dias = 0,67 mg; 10 dias = 0,76 mg; 13 dias = 0,29 mg), enquanto o metronidazol foi de 67% (30 mg, 6,8 mg, 2,5 mg e 0,9 mg nos mesmos intervalos). O teste de difusão em ágar destaca que o gel formulado foi ativo contra microrganismos testados até 312 h. A análise quantitativa da formação de biofilme para todas as estirpes e CLSMS para *S. sanguinis* mostrou uma alta redução de crescimento até 13 dias. A eficácia *in vitro* do gel recém-formulado foi confirmada tanto em espécies planctônicas quanto no biofilme bacteriano durante um período de 13 dias. O gel de liberação controlada contendo metronidazol e doxiciclina apresentou uma ótima viscosidade final e propriedades mucoadesivas. Pode-se argumentar que seu emprego poderia ser útil para o tratamento de doenças periodontais e peri-implantares, onde a terapia convencional parece não ter sucesso (Nastri et al., 2019).

Terapia fotodinâmica

Para comparar o efeito terapêutico da terapia fotodinâmica com o hidrogel azul de toluidina versus o antibiótico sistêmico no tratamento da periodontite em ratos, trinta e dois ratos Wistar foram divididos em quatro grupos e tratados de forma diferente: grupo controle negativo, ratos normais; grupo controle positivo, ratos com periodontite; Grupo antibiótico sistêmico, ratos com periodontite tratados com antibiótico sistêmico; Grupo terapia fotodinâmica, ratos com periodontite tratados com terapia fotodinâmica. Após o tratamento, a carga bacteriana do sulco gengival foi medida pela contagem das unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL). O dente e os tecidos periodontais foram processados histologicamente para analisar o perfil histológico e imuno-histoquímico. Amostras gengivais foram obtidas para quantificar os níveis de IL-1 β e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A carga de bactérias no sulco gengival é significativamente menor no grupo terapia fotodinâmica em comparação com o grupo antibiótico sistêmico. A análise histológica mostrou que no grupo da terapia fotodinâmica foram apresentados sinais de reparo extremamente eficazes do tecido periodontal, como bolsa periodontal, reabsorção óssea, poucas células inflamatórias, fibroblastos maciços e fibras de colagénio. Vários sinais efetivos de reparo do tecido periodontal também foram observados no grupo antibiótico sistêmico, como bolsa periodontal rasa, pequena quantidade de células inflamatórias, fibroblastos substanciais e fibras de colagénio. Houve menor atividade da ciclooxigenase-2, MMP-8 e marcação imunológica receptor-ativador do fator nuclear kappa beta (RANK), maior marcação imunológica para osteoprotegerina no grupo terapia fotodinâmica em comparação com o grupo antibiótico sistêmico. Os níveis de IL-1 β e TNF- α no grupo terapia fotodinâmica foram inferiores aos do grupo controle negativo, mas superiores aos do grupo antibiótico sistêmico. A terapia fotodinâmica foi eficaz no tratamento da periodontite experimental e foi superior ao metronidazol sistêmico como tratamento para a periodontite (Zhang et al., 2019).

Antibióticos em periodontia e as normas da DGS

O médico dentista deve fazer um uso criterioso dos antibióticos, maximizando os benefícios e diminuindo os riscos de desenvolvimento de resistência antibiótica, uma vez que o uso inadequado, prolongado ou desnecessário de antibióticos é a principal causa de desenvolvimento de resistência antibiótica (DGS, 2014) (Mombelli et al., 2016) (Khan et al., 2016).

Como a microflora bacteriana envolvida na periodontite é muito diversificada a terapêutica antibiótica quando indicada, também não é uniformizada. (Cruz Quintana et al., 2017; DGS, 2014).

De acordo com as normas da Direção Geral de Saúde (DGS) temos como antibióticos de escolha para uso nos pacientes em tratamento periodontal, o metronidazol, associado ou não com amoxicilina, a clindamicina e as tetraciclina (DGS, 2014). Entretanto o uso de antibióticos em periodontia deve ser adjuvante da terapêutica cirúrgica, para desinfecção local de bolsas e sulcos (Bergamaschi et al., 2016; DGS, 2014; Harks et al., 2015; Lourenço et al., 2015).

Podemos dividir a terapêutica antibiótica no tratamento periodontal de acordo com a patologia da seguinte maneira:

Na periodontite do adulto, recorrente ou refratária, os antibióticos indicados são:

- a) Primeira linha, o metronidazol ou a associação metronidazol com amoxicilina (DGS, 2014);
- b) A clindamicina tem indicação terapêutica, em caso de alergia aos betalactâmicos (DGS, 2014);

O abscesso periodontal tem indicação para antibioterapia, se for acompanhado de manifestações sistêmicas, como mal-estar, febre ou linfadenopatia.

A terapêutica operatória deve preceder a antibioterapia, sendo aquela determinante na qualidade dos resultados (DGS, 2014).

Na periodontite agressiva do adolescente ou pré pubertária, como o agente etiológico que predomina é o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Akrivopoulou et al., 2017); é recomendado o regime antibiótico com a combinação metronidazol + amoxicilina que quando instituído precocemente e associado a terapêutica operatória, tem resultados muito satisfatórios. As tetraciclínas (ex: minociclina) são uma alternativa válida (DGS, 2014; Ercan et al., 2015).

A antibioterapia também está indicada na GUNA. (DGS, 2014).

No abscesso periodontal acompanhado de manifestações sistêmicas (mal-estar, febre, linfadenopatia) o antibiótico de primeira linha é a amoxicilina, substituível pela clindamicina ou azitromicina em caso de alergia aos betalactâmicos (DGS, 2014).

As tetraciclínas (ex: minociclina) são a opção terapêutica se o agente etiológico for o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (DGS, 2014)

III. CONCLUSÃO

A utilização de antibióticos como coadjuvante no tratamento periodontal é capaz de promover um tratamento mais efetivo, com uma melhora dos parâmetros periodontais em relação ao tratamento convencional de raspagem e alisamento radicular ou com a utilização de placebos.

O medico dentista deve conhecer os fármacos e indicar de forma correta para minimizar os riscos de resistência bacteriana nos seus pacientes.

Não existe um consenso sobre a melhor opção antibiótica para tratamento da doença periodontal, isso ocorre devido ao grande número de microrganismos envolvidos na sua etiologia e evolução. Apesar da grande variedade de estirpes bacterianas presentes na bolsa periodontal, o metronidazol pode ser considerado o fármaco de 1ª linha, provavelmente pela sua grande eficácia nas bactérias anaeróbias, quando se necessita terapia antibiótica no tratamento da doença periodontal.

O metronidazol pode ser administrado associado com amoxicilina, devendo-se ter em consideração, a gravidade da doença e a resposta à terapêutica de raspagem e alisamento radicular.

IV. REFERÊNCIAS

- 3- Akrivopoulou, C., Green, I. M., Donos, N., Nair, S. P., & Ready, D. (2017). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotype prevalence and antibiotic resistance in a UK population with periodontitis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10, 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.03.011>

- 4- Arweiler, N. B., & Netuschil, L. (2016). The Oral Microbiota. In *Microbiota of the Human Body, Advances in Experimental Medicine and Biology* 902. 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4>

- 5- Bergamaschi, C. C., Santamaria, M. P., Berto, L. A., Cogo-Müller, K., Motta, R. H. L., Salum, E. A., Nociti, F. H., Goodson, J. M., & Groppo, F. C. (2016). Full mouth periodontal debridement with or without adjunctive metronidazole gel in smoking patients with chronic periodontitis: A pilot study. *Journal of Periodontal Research*, 51(1), 50–59. <https://doi.org/10.1111/jre.12278>

- 6- Boia, S., Stratul, Ș. I., Boariu, M., Ursoniu, S., Goția, S. L., Boia, E. R., & Borza, C. (2018). Evaluation of antioxidant capacity and clinical assessment of patients with chronic periodontitis treated with non-surgical periodontal therapy and adjunctive systemic antibiotherapy. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 59(4), 1107–1113.

- 7- Burgess, D. K., Huang, H., Harrison, P., Kompotiati, T., Aukhil, I., & Shaddox, L. M. (2017). Non-Surgical Therapy Reduces Presence of JP2 Clone in Localized Aggressive Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 88(12), 1263–1270. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170285>

- 8- Cosgarea, R., Heumann, C., Juncar, R., Tristiu, R., Lascu, L., Salvi, G. E., Arweiler, N. B., & Sculean, A. (2017). One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of nonsurgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic

- administration of amoxicillin/metronidazole. *PLoS ONE*, 12(6), 1–20.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179592>
- 9- Cosgarea, R., Juncar, R., Heumann, C., Tristiu, R., Lascu, L., Arweiler, N., Stavropoulos, A., & Sculean, A. (2016). Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(9), 767–777.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12559>
 - 10- Cruz Quintana, S. M., Díaz Sjöstrom, P., Arias Socarrás, D., & Mazón Baldeón, G. M. (2017). Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Revista Cubana de Estomatología*, 54(1), 84–99.
 - 11- Dahlen, G., & Preus, H. R. (2017). Low antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacteria in periodontitis 5 years following metronidazole therapy. *Anaerobe*, 43, 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.12.009>
 - 12- Deepak, A., Goyal, A. K., & Rath, G. (2018). Development and Characterization of Novel Medicated Nanofiber for the Treatment of Periodontitis. *AAPS PharmSciTech*, 19(8), 3687–3697. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1177-y>
 - 13- DGS. (2014). *DGS*. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0642011-de-30122011-jpg.aspx>
 - 14- Dolińska, E., Skurska, A., Pietruska, M., Dymicka-Piekarska, V., Milewski, R., Pietruski, J., & Sculean, A. (2017). The Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on HNP1-3 Level in Gingival Crevicular Fluid of Chronic Periodontitis Patients. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 65(4), 355–361.
<https://doi.org/10.1007/s00005-016-0451-5>
 - 15- Duarte, P. M., Feres, M., Yassine, L. L. S., Soares, G. M. S., Miranda, T. S., Faveri, M., Retamal-Valdes, B., & Figueiredo, L. C. (2018). Clinical and microbiological effects of scaling and root planing, metronidazole and amoxicillin in the treatment of diabetic and non-diabetic subjects with periodontitis: A cohort

- study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(11), 1326–1335. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12994>
- 16- Eickholz, P., Koch, R., Kocher, T., Hoffmann, T., Kim, T. S., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhauf, U., Harmsen, D., Harks, I., & Ehmke, B. (2019). Clinical benefits of systemic amoxicillin/metronidazole may depend on periodontitis severity and patients' age: An exploratory sub-analysis of the ABPARO trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(4), 491–501. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13096>
- 17- Ercan, E., Uzun, B. C., & Ustaoglu, G. (2015). Effects of azithromycin versus metronidazole-amoxicillin combination as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy of generalized aggressive periodontitis. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 18(4), 506–510. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.154221>
- 18- Feres, M., Retamal-Valdes, B., Mestnik, M. J., de Figueiredo, L. C., Faveri, M., Duarte, P. M., Fritoli, A., Faustino, E., Souto, M. L. S., de Franco Rodrigues, M., Giudicissi, M., Nogueira, B. C. L., Saraiva, L., Romito, G. A., & Pannuti, C. M. (2018). The ideal time of systemic metronidazole and amoxicillin administration in the treatment of severe periodontitis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2540-8>
- 19- Funke, B. R., & Case, C. (2017). *Microbiologia* (Artmed (Ed.); 12th ed.).
- 20- Guzeldemir-Akcakanat, E., & Gurgan, C. A. (2015). Systemic moxifloxacin vs amoxicillin/metronidazole adjunct to non-surgical treatment in generalized aggressive periodontitis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 20(4), e441–e449. <https://doi.org/10.4317/medoral.20552>
- 21- Harks, I., Koch, R., Eickholz, P., Hoffmann, T., Kim, T. S., Kocher, T., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhauf, U., Doering, S., Holtfreter, B., Gravemeier, M., Harmsen, D., & Ehmke, B. (2015). Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(9), 832–842. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12441>

- 22- Ikram, S., Hassan, N., Baig, S., Borges, K. J. J., Raffat, M. A., & Akram, Z. (2019). Effect of local probiotic (*Lactobacillus reuteri*) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 10(2), e12393. <https://doi.org/10.1111/jicd.12393>
- 23- Jentsch, H. F. R., Buchmann, A., Friedrich, A., & Eick, S. (2016). Nonsurgical therapy of chronic periodontitis with adjunctive systemic azithromycin or amoxicillin/metronidazole. *Clinical Oral Investigations*, 20(7), 1765–1773. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1683-1>
- 24- Junior, S. S., Ribeiro, F. V., Villalpando, K. T., Cirano, F. R., & Pimentel, S. P. (2015). Maintenance periodontal therapy after systemic antibiotic and regenerative therapy of generalized Aggressive periodontitis. A case report with 10-year follow-up. *Dental Update*, 42(4), 385–393. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.4.385>
- 25- Khan, G., Yadav, S. K., Patel, R. R., Nath, G., Bansal, M., & Mishra, B. (2016). Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis. *AAPS PharmSciTech*, 17(6), 1312–1325. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0466-y>
- 26- Kriger, L., Moysés, S. J., & Moysés, S. T. (2013). *Microbiologia e Imunologia Geral e odontológica*. Artes Medicas.
- 27- Liaw, A., Miller, C., & Nimmo, A. (2019). Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: a preliminary randomized controlled tr. *Australian Dental Journal*, 64(2), 145–152. <https://doi.org/10.1111/adj.12674>
- 28- Liñares, A., Pico, A., Blanco, C., & Blanco, J. (2019). Adjunctive Systemic Metronidazole to Nonsurgical Therapy of Peri-implantitis with Intrabony Defects: A Retrospective Case Series Study. *The International Journal of Oral &*

- Maxillofacial Implants*, 34(5), 1237–1245. <https://doi.org/10.11607/jomi.7343>
- 29- Lourenço, T. G. B., Heller, D., do Souto, R. M., e Silva-Senem, M. X., Varela, V. M., Torres, M. C. B., Feres-Filho, E. J., & Colombo, A. P. V. (2015). Long-term evaluation of the antimicrobial susceptibility and microbial profile of subgingival biofilms in individuals with aggressive periodontitis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 46(2), 493–500. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246220131037>
- 30- Martín-Cabezas, R., & Huck, O. (2019). No evidence to support benefit of 14-day courses of amoxicillin-plus-metronidazole as adjunct to non-surgical periodontal treatment at three months. *Evidence-Based Dentistry*, 20(1), 16–17. <https://doi.org/10.1038/s41432-019-0013-x>
- 31- Mei, L., Huang, X., Xie, Y., Chen, J., Huang, Y., Wang, B., Wang, H., Pan, X., & Wu, C. (2017). An injectable in situ gel with cubic and hexagonal nanostructures for local treatment of chronic periodontitis. *Drug Delivery*, 24(1), 1148–1158. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1359703>
- 32- Miller, K. A. F. S., Branco-de-ALmeida, L. S., Wolf, S., & Hovencamp, N. (2017). Long-Term Clinical Response to Treatment and Maintenance of Localized Aggressive Periodontitis: A Cohort Study. *J Clin Periodontol*, 44(2), 158–168. <https://doi.org/doi:10.1111/jcpe.12640>.
- 33- Mombelli, A., Almaghlouth, A., Cionca, N., Courvoisier, D. S., & Giannopoulou, C. (2015). Differential Benefits of Amoxicillin–Metronidazole in Different Phases of Periodontal Therapy in a Randomized Controlled Crossover Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 86(3), 367–375. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140478>
- 34- Mombelli, A., Cionca, N., Almaghlouth, A., Cherkaoui, A., Schrenzel, J., & Giannopoulou, C. (2016). Effect of Periodontal Therapy With Amoxicillin–Metronidazole on Pharyngeal Carriage of Penicillin- and Erythromycin-Resistant Viridans Streptococci. *Journal of Periodontology*, 87(5), 539–547. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150494>

- 35- Murgia, D., Angellotti, G., D'Agostino, F., & De Caro, V. (2019). Bioadhesive matrix tablets loaded with lipophilic nanoparticles as vehicles for drugs for periodontitis treatment: Development and characterization. *Polymers*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/polym11111801>
- 36- Natri, L., De Rosa, A., De Gregorio, V., Grassia, V., & Donnarumma, G. (2019). A New Controlled-Release Material Containing Metronidazole and Doxycycline for the Treatment of Periodontal and Peri-Implant Diseases: Formulation and in Vitro Testing. *International Journal of Dentistry*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9374607>
- 37- Preus, H. R., Dahlen, G., Gjermo, P., & Baelum, V. (2015). Microbiologic Observations After Four Treatment Strategies Among Patients With Periodontitis Maintaining a High Standard of Oral Hygiene: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 86(7), 856–865. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140620>
- 38- Preus, H. R., Gjermo, P., & Baelum, V. (2017). A Randomized Double-Masked Clinical Trial Comparing Four Periodontitis Treatment Strategies: 5-Year Tooth Loss Results. *Journal of Periodontology*, 88(2), 144–152. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160332>
- 39- Preus, H. R., Gjermo, P., Scheie, A. A., & Baelum, V. (2015). The effect of metronidazole on the presence of P. Gingivalis and T. forsythia at 3 and 12 months after different periodontal treatment strategies evaluated in a randomized, clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, 73(4), 258–266. <https://doi.org/10.3109/00016357.2014.920106>
- 40- Ré, A. C. S., Ferreira, M. P., Freitas, O., & Aires, C. P. (2016). Local antibiotic delivery in periodontitis: Drug release and its effect on supragingival biofilms. *Biofouling*, 32(9), 1061–1066. <https://doi.org/10.1080/08927014.2016.1230735>
- 41- Rebeis, E. S., Albuquerque-Souza, E., Paulino da Silva, M., Giudicissi, M., Mayer, M. P. A., & Saraiva, L. (2019). Effect of periodontal treatment on

- Aggregatibacter actinomycetemcomitans colonization and serum IgG levels against A. actinomycetemcomitans serotypes and Omp29 of aggressive periodontitis patients. *Oral Diseases*, 25(2), 569–579. <https://doi.org/10.1111/odi.13010>
- 42- Saleh, A., Rincon, J., Tan, A., & Firth, M. (2016). Comparison of adjunctive azithromycin and amoxicillin/metronidazole for patients with chronic periodontitis: preliminary randomized control trial. *Australian Dental Journal*, 61(4), 469–481. <https://doi.org/10.1111/adj.12415>
- 43- Shibli, J. A., Ferrari, D. S., Siroma, R. S., De Figueiredo, L. C., De Faveri, M., & Feres, M. (2019). Microbiological and clinical effects of adjunctive systemic metronidazole and amoxicillin in the non-surgical treatment of peri-implantitis: 1 year follow-up. *Brazilian Oral Research*, 33, 1–5. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2019.VOL33.0080>
- 44- Skurska, A., Dolinska, E., Pietruska, M., Pietruski, J. K., Dymicka, V., Kemon, H., Arweiler, N. B., Milewski, R., & Sculean, A. (2015). Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid in pa. *BMC Oral Health*, 15(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0048-0>
- 45- Taiete, T., Casati, M. Z., del Peloso Ribeiro, É., Sallum, E. A., Nociti, F. H., & Casarin, R. C. V. (2016). Amoxicillin/metronidazole associated with nonsurgical therapy did not promote additional benefits in immunologic parameters in generalized aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Quintessence International*, 47(4), 281–292. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a34723>
- 46- Theodoro, L. H., Lopes, A. B., Nuernberg, M. A. A., Cláudio, M. M., Miessi, D. M. J., Alves, M. L. F., Duque, C., Mombelli, A., & Garcia, V. G. (2017). Comparison of repeated applications of aPDT with amoxicillin and metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: A short-term study. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 174, 364–369.

<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.08.012>

- 47- Usin, M. M., Tabares, S. M., Menso, J., de Albera, E. R., & Sembaj, A. (2016). Generalized aggressive periodontitis: microbiological composition and clinical parameters in non-surgical therapy. *Acta Odontologica Latinoamericana : AOL*, 29(3), 255–261.
- 48- Zhang, J., Liang, H., Zheng, Y., Wang, D., Xia, J., Peng, W., Cheng, K., Wang, L., Liu, Y., Peng, W., & Li, Q. (2019). Photodynamic therapy versus systemic antibiotic for the treatment of periodontitis in a rat model. *Journal of Periodontology*, 90(7), 798–807. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0305>

V. ANEXOS

Anexo I- Tabela descritiva dos estudos abordados no trabalho (Fonte: Elaboração própria)

	Estudo	Objetivo do estudo	Amostra envolvida	Resultados principais
<i>(Mombelli et al., 2015)</i>	Estudo clínico randomizado	avaliar os resultados diferenciais da terapia periodontal suplementada com Amoxicilina + metronidazol durante a fase de tratamento não cirúrgico ou cirúrgico	oitenta participantes com periodontite moderada a avançada associada ao <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Administrando antibióticos durante a primeira fase não cirúrgica da terapia periodontal ou segunda fase cirúrgica produziram resultados semelhantes a longo prazo, mas os antibióticos durante a primeira fase não cirúrgica da terapia periodontal resolveram a doença mais rapidamente e, assim, reduziram a necessidade de intervenção cirúrgica adicional
<i>(Skurska et al., 2015)</i>	Estudo clínico randomizado	Analisar os efeitos da administração sistêmica de antibióticos (Amoxicilina + Metronidazol) ou raspagem e aplainamento radicular + terapia fotodinâmica	trinta e seis pacientes com periodontite agressiva	Em pacientes com periodontite agressiva, a terapia periodontal não cirúrgica em conjunto com a administração sistêmica adjuvante de Amoxicilina + metronidazol é mais eficaz na redução dos níveis de fluido gengival clavicular e MMP-8 em comparação com o uso adjuvante de terapia fotodinâmica.
<i>(Ercan et al., 2015)</i>	Ensaio Clínico	Avaliação dos benefícios clínicos de curto prazo de dois regimes antibióticos sistêmicos e o	quarenta e cinco pacientes	A terapia não cirúrgica reduz a profundidade da sondagem, o nível de inserção periodontal e os achados de inflamação clínica. Essa tendência de cicatrização foi observada no

(Harks et al., 2015)

	tratamento não cirúrgico da periodontite agressiva generalizada		grupo azitromicina, apesar dos scores básicos da placa. Portanto, a azitromicina pode ser ativo contra bactérias nos biofilme dentários
Estudo multicêntrico prospectivo, randomizado, duplo-cego	Avaliar o impacto do uso adjuvante racional de amoxicilina sistêmica 500 mg mais metronidazol 400 mg (3x / dia, 7 dias) na perda de inserção.	Quatrocentos e seis pacientes que sofriam de periodontite moderada a grave	Ambos os tratamentos foram eficazes na prevenção da progressão da doença. Comparada ao placebo, a prescrição de antibióticos sistêmicos adjuvantes empíricos mostrou uma pequena redução adicional absoluta, embora estatisticamente significativa, na perda adicional do implante.

(Lourenço et al., 2015)	Estudo clínico	Avaliar a suscetibilidade antimicrobiana e a composição de biofilme subgengivais em pacientes com periodontite agressiva generalizada tratados com terapias mecânicas / antimicrobianas.	Trinta e um pacientes com periodontite agressiva generalizada	Foi observado um aumento transitório das concentrações inibitórias mínimas do biofilme subgengival para amoxicilina e clorexidina em pacientes periodontite agressiva generalizada tratados com terapia mecânica aprimorada com clorexidina tópico e amoxicilina + metronidazol sistêmico. Ambos os protocolos apresentaram efeitos limitados na microbiota subgengival cultivável
(Preus, Dahlen, et al., 2015)	Estudo clínico	Examinar a relação entre os resultados clínicos e microbiológicos de quatro estratégias de tratamento diferentes para periodontite destrutiva crônica entre pacientes que mantêm excelente higiene bucal e baixos scores de sangramento gengival.	Cento e oitenta e quatro pacientes com periodontite e capazes de manter um alto padrão de higiene bucal	Os níveis de espécies bacterianas já eram relativamente baixos no início do estudo. O único fator microbiano associado estatisticamente de forma significativa aos resultados clínicos do tratamento após 12 meses foi a associação entre reduções de <i>Tannerella forsythia</i> e ausência de profundidade de sondagem $> / = 5$ mm.

(Guzeldemir-Akcakanat & Gurgan, 2015)	Estudo clínico randomizado	Objetivo de avaliar o efeito da administração sistêmica de moxifloxacina em comparação com Amoxicilina + metronidazol, combinada com tratamento não cirúrgico em pacientes com periodontite agressiva generalizada	Trinta e nove pacientes com periodontite agressiva generalizada sistemicamente saudáveis	Ambos os grupos levaram a uma diminuição estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos periodontais em comparação com os valores basais
(Preus, Gjermo, et al., 2015)	Estudo clínico randomizado duplo cego	Avaliar o efeito da raspagem e aplainamento radicular convencional concluído em 21 dias ou 1 dia de terapia fotodinâmica, com ou sem metronidazol adjuvante administrado sistemicamente na presença de <i>P. gingivalis</i> e <i>T. forsythia</i> após 3 e 12 meses	Cento e oitenta e quatro pacientes	A terapia fotodinâmica + metronidazol teve um efeito significativo em pacientes com <i>P. gingivalis</i> e <i>T. forsythia</i> , resultando em uma redução significativa no número de pacientes em que esses microrganismos puderam ser detetados 3 e 12 meses após a terapia
(Taiete et al., 2016)	Ensaio clínico randomizado	Compararam os níveis de interferon γ (IFN- γ), prostaglandina E2 (PGE2) e interleucina 6 (IL-6) no fluido	Trinta e nove pacientes.	Pode-se concluir que a Amoxicilina + metronidazol associada à terapia não cirúrgica promove uma redução adicional de profundidade de sondagem no tratamento da

(Saleh et al.,
2016)

	gingival da periodontite agressiva generalizada em pacientes tratados com terapia não cirúrgica associada a amoxicilina + metronidazol (grupo teste) ou sem terapia adjuvante com antibiótico (grupo controle).		periodontite agressiva generalizada; no entanto, essa terapia não promoveu benefícios adicionais nos parâmetros imunológicos avaliados
Estudo clínico	Objetivo de comparar os resultados clínicos de pacientes com periodontite crônica moderados-avançados tratados com: raspagem e aplainamento radicular, raspagem e aplainamento radicular com amoxicilina + metronidazol, raspagem e aplainamento radicular com azitromicina.	Trinta e sete não fumadores com periodontite crônica moderada a avançada generalizada	Em três meses, amoxicilina + metronidazol mostrou uma redução maior na perda de inserção em comparação com o azitromicina na "análise de todos os sites". Os molares apresentaram melhor redução da perda de inserção com amoxicilina + metronidazol que o raspagem e aplainamento radicular. A profundidade de bolsa na categoria 4-6 mm reduziu mais na amoxicilina + metronidazol do que no raspagem e aplainamento radicular.

(Khan et al., 2016)	<i>In vitro</i> , Ensaio clínico.	objetivo de avaliar a fabricação de filmes biodegradáveis e intrapocket de quitosana carregados com metronidazol e levofloxacina, destinados à inserção em bolsas periodontais para o tratamento de infecções periodontais.	Dez pacientes.	Filmes reticulados demonstraram liberação sustentada por até 7 dias. A eficácia antibacteriana dos filmes foi testada em <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> , indicando boa atividade antibacteriana. Os ensaios clínicos em pacientes comprovaram a eficácia terapêutica dos filmes por uma redução significativa no índice gengival, índice de placa e profundidade da bolsa
(Bergamaschi et al., 2016)	Estudo clínico randomizado	Objetivo deste estudo foi comparar o efeito do metronidazol (administrado localmente como um gel ou sistemicamente como um comprimido) como uma terapia adjuvante com desbridamento periodontal de boca cheia (1 h de ultrassom remoção de cálculos / placas) em fumadores com periodontite crônica.	30 fumadores com pelo menos seis dentes com perda de inserção clínica de ≥ 5 mm e profundidade de sondagem ≥ 5 mm.	Não houve diferença significativa entre os grupos em todos os parâmetros avaliados.

<i>(Usin et al., 2016)</i>	Estudo clínico.	Determinar as variações nos parâmetros periodontais e na composição microbiológica nas bolsas periodontais na linha de base e 3 e 6 meses após tratamento em pacientes com Periodontite Agressiva Generalizada em tratamento periodontal não cirúrgico combinado com clorexidina e antibióticos sistêmicos.	Dez pacientes com Periodontite Agressiva Generalizada.	6 meses após o tratamento, os pacientes tiveram uma probabilidade aproximadamente quatro vezes maior de apresentar profundidade de sondagem <5 mm e bolsas periodontais sem bactérias patogênicas periodontais.
<i>(Ré et al., 2016)</i>	<i>In vitro</i>	Avaliar o efeito de um sistema de administração de medicamentos contendo metronidazol prescrito para periodontite no biofilme supragengival.	Não descrito	Embora a metronidazol tenha produzido baixas taxas de liberação de drogas na presença do biofilme, foi suficiente para reduzir a viabilidade por 24 h e afetar o metabolismo bacteriano por 48 h. Esses resultados sugerem que a metronidazol parece desestabilizar o biofilme supragengival. Este biofilme pode interferir na liberação de metronidazol da formulação
<i>(Cosgarea et al., 2016)</i>	Estudo clínico	Avaliar o efeito da administração sistêmica de amoxicilina + metronidazol por 3 ou 7 dias	Cento e dois pacientes com periodontite crônica grave.	Pacientes com doença crônica grave, a terapia periodontal não cirúrgica em conjunto com um sistema de 3 ou 7 dias administração sistêmica de Amoxicilina + metronidazol

			pode levar a melhorias significativas quando comparada à terapia não cirúrgica isoladamente
(Preus et al., 2017)	Ensaio clínico randomizado	Testar a hipótese de que não há diferença no resultado clínico de 1 ano da terapia entre os grupos de pacientes tratados com alisamento e aplainamento radicular convencional realizado por 2 a 3 semanas e com tratamento de boca total com ou sem metronidazol adjuvante.	Cento e oitenta e quatro pacientes O metronidazol teve um efeito adjuvante significativo em pacientes com microbiota subgengival sensível ao metronidazol nos parâmetros clínicos de nível de inserção clínica, profundidade de sondagem e ausência de bolsas de 5 mm
(Mei et al., 2017)	In vivo (coelhos)	um sistema cristalino líquido liotrópico inverso à base de solução em gel foi explorado para fornecer metronidazol às bolsas periodontais para tratamento local da periodontite.	Dez coelhos. Devido à transição espontânea solução-gel nas bolsas periodontais e nanoestruturas cristalinas líquidas únicas, o líquido liotrópico inverso <i>in situ</i> forneceu tratamento eficaz da periodontite por um período prolongado de tempo com efeitos colaterais sistemáticos reduzidos, em comparação com a suspensão de metronidazol por 24 horas com concentrações detetáveis de metronidazol no sangue após 6 h

(Theodoro et al., 2017)	Ensaio clínico randomizado	Comparar os efeitos clínicos do Metronidazol + Amoxicilina e aplicações repetidas da terapia fotodinâmica antimicrobiana como adjuvante no tratamento da periodontite crônica.	Noventa e oito pacientes	As duas terapias adjuvantes propostas associadas ao tratamento mecânico convencional em pacientes com periodontite crônica foram igualmente eficazes em termos de ganho de inserção clínica, controle de inflamação e eliminação de bolsas residuais
(Burgess et al., 2017)	Ensaio Clínico randomizado	avaliar a presença de JP2 em indivíduos com periodontite agressiva localizada após tratamento periodontal.	Sessenta pacientes afro-americanos com periodontite agressiva localizada	As correlações significativas foram observadas entre a presença de <i>A. actinomycetemcomitans</i> (genótipo JP2) e a profundidade da bolsa média e nível de inserção clínica, pós-terapia.
(Cosgarea et al., 2017).	Ensaio Clínico randomizado	Avaliar os resultados clínicos 12 meses após a administração sistêmica de Amoxicilina + metronidazol adjuvante ao desbridamento subgengival em pacientes com periodontite crônica grave.	Cento e dois pacientes com periodontite crônica grave.	A redução no número de locais com profundidade da sondagem <6 mm (desfecho primário) não mostraram diferenças estatísticas significativas entre os 3 grupos de tratamento. No entanto, nos grupos B e C significativamente mais pacientes comparados ao grupo placebo atingiram baixo risco de progressão da doença aos 12 meses (4 locais com profundidade da sondagem <5mm). Aos 12 meses, ambos os protocolos com antibióticos adjuvantes resultaram em melhorias clínicas

			estatisticamente significativas, quando comparadas ao placebo
(Miller et al., 2017)	Estudo Clínico	Avaliar a resposta clínica de longo prazo à terapia e manutenção periodontais na periodontite agressiva localizada	<p>Cento e quarenta e um pacientes.</p> <p>A terapia periodontal melhorou significativamente a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica em até 4 anos .</p> <p>O desbridamento mecânico com uma semana de antibióticos sistêmicos, juntamente com a manutenção periodontal adequada, foi eficaz no tratamento e no prognóstico bem-sucedido da periodontite agressiva localizada</p>
(Dahlen & Preus, 2017)	Estudo clínico	Avaliar a suscetibilidade de bactérias Gram-, predominantemente anaeróbias a antibióticos em pacientes com periodontite que, 5 anos antes, haviam sido submetidos a terapia clínica com ou sem metronidazol adjuvante.	<p>Cento e sessenta e um pacientes.</p> <p>Das 85 cepas, 73 eram bastonetes Gram-negativos (21 <i>Porphyromonas</i> spp., 22 <i>Prevotella</i> / <i>Bacteroides</i> spp., 23 <i>Fusobacterium</i> / <i>Filifactor</i> spp., 3 <i>Campylobacter</i> spp. e 4 <i>Tannerella forsythia</i>).</p> <p>Três cepas (<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Propionibacterium propionicum</i>, <i>Parvimonas</i>) mostraram valores de concentração inibitória mínima para metronidazol com um ponto de rutura > 4 mg / mL. Todas as cepas de <i>Porphyromonas</i> e <i>Tannerella</i> foram altamente suscetíveis.</p>

				Não foram encontradas cepas Gram-negativas resistentes ao metronidazol, enquanto algumas mostraram resistência contra antibióticos beta-lactâmicos
<i>(Dolińska et al., 2017)</i>	Ensaio clínico	Avaliar alterações nos níveis de HNP1-3 no líquido gengival da periodontite crônica antes e depois da terapia periodontal não-cirurgia.	Dezanove pacientes com doença periodontite crônica	A terapia periodontal causou uma diminuição estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos avaliados nos locais da amostra, exceto por sangramento na sondagem. A terapia periodontal não cirúrgica com administração sistêmica de Amoxicilina e Metronidazol aumenta o nível de HNP1-3 no líquido gengival.
<i>(Boia et al., 2018)</i>	Ensaio Clínico randomizado	Avaliar alterações de estresse oxidante e aspectos patológicos em pacientes com periodontite crônica submetidos à terapia periodontal não cirúrgica isolada, em comparação com a terapia periodontal não cirúrgica com antibioticoterapia sistêmica adjuvante.	Dezasseis pacientes com doença periodontal	A média de glutathione, nível de potencial antioxidante biológico, número de células epiteliais, sua viabilidade e proteína C reativa não foram estatisticamente significativos. No grupo de teste, o status de estresse oxidativo mudou de um nível muito alto para um nível médio, sugerindo que o uso adjuvante de antibióticos poderia contribuir para a redução dos metabólitos reativos de oxigênio, juntamente com melhorias clínicas significativas

<i>(Duarte et al., 2018)</i>	Estudo de coorte	Avaliar a resposta de indivíduos com diabetes tipo 2 ao protocolo de tratamento de alisamento e aplainamento radicular e terapia combinada de metronidazol + amoxicilina.	Vinte e nove diabéticos tipo 2 e 29 não-diabéticos participaram neste estudo.	O grupo diabético apresentou menor média de melhora clínica da linha de base para 1 anos após a terapia. Indivíduos não diabéticos com periodontite grave não responderam melhor que os diabéticos tipo 2 ao protocolo de tratamento, tanto em termos de alcance do desfecho para tratamento e melhora da doença periodontal. Os diabéticos exibiram uma pior resposta microbiológica e mostrou um processo de cicatrização mais associado recessão gengival.
<i>(Nastri et al., 2019)</i>	<i>In Vitro.</i>	O objetivo deste estudo foi duplo: (1) a formulação de um material de liberação controlada contendo metronidazol e doxícilina; (2) uma avaliação in vitro de suas propriedades antibacterianas contra espécies planctônicas e de biofilme envolvidas em doenças periodontais e peri-implantares.	Não descrito.	O gel de liberação controlada contendo metronidazol e doxícilina apresentou uma ótima viscosidade final e propriedades mucoadesivas. Pode-se argumentar que seu emprego poderia ser útil para o tratamento de doenças periodontais e peri-implantares, onde a terapia convencional parece não ter sucesso

<i>(Liñares et al., 2019)</i>	Estudo clínico retrospectivo	Objetivo de mostrar os resultados clínicos e radiográficos das lesões intra-ósseas peri-implantite tratadas não cirurgicamente e com metronidazol sistêmico adjuvante, com seguimento médio de 50 meses	Dezoito pacientes e 25 implantes foram incluídos nesta investigação	O tratamento não-cirúrgico da peri-implantite com a administração adjuvante de metronidazol sistêmico mostrou eficácia potencial em termos de profundidade de sondagem e redução de defeitos radiográficos após um seguimento médio de 54 meses.
<i>(Eickholz et al., 2019)</i>	Estudo Clínico	Objetivo de identificar se a amoxicilina + metronidazol sistêmico pode contribuir para reduzir a progressão da periodontite.	Cento e setenta pacientes receberam desbridamento com amoxicilina sistêmica 500 mg + metronidazol 400 mg (3x / dia, 7 dias, n = 170) ou placebo (n = 175) e terapia de manutenção a cada três meses.	O estudo revelou que os benefícios clínicos da amoxicilina + metronidazol sistêmico podem depender da gravidade da periodontite e da idade dos pacientes.

(Liaw et al., 2019)	Preliminar estudo clínico randomizado	Comparar os desfechos clínicos em pacientes que receberam azitromicina adjuvante, amoxicilina + metronidazol ou alisamento e aplainamento radicular isolados no tratamento da periodontite crônica moderada a grave	Trinta e oito pacientes.	Das duas terapias antibióticas, a combinação Amoxicilina + metronidazol mostrou maiores reduções na profundidade de sondagem em comparação com a azitromicina apenas nos locais moderados da linha de base. Para pacientes com periodontite moderada a grave os antibióticos sistêmicos adjuvantes podem resultar em maiores benefícios clínicos
(Ikram et al., 2019)	Estudo clínico randomizado	Avaliar e comparar a eficácia clínica do probiótico local <i>Lactobacillus reuteri</i> - (<i>L. reuteri</i>) e antibióticos sistêmicos como adjuvante ao alisamento e aplainamento radicular no tratamento da periodontite crônica.	Trinta participantes sistemicamente saudáveis com diagnóstico clínico de periodontite crônica	Ambos os agentes terapêuticos adjuvantes mostraram eficácia semelhante na resolução da inflamação e na melhoria dos resultados periodontais

(Rebeis et al., 2019)	Ensaio clínico.	avaliar o efeito do tratamento periodontal no <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (genótipo JP2), nos níveis séricos de IgG contra sua proteína da membrana externa (Omp29) e seus sorotipos na periodontite agressiva.	Dezassete pacientes com periodontite agressiva generalizada, 10 com periodontite agressiva localizada e 10 controles saudáveis foram incluídos	A raspagem e o planeamento radicular associado a antibióticos reduziram a resposta dos níveis de IgG contra os sorotipos Omp29 e <i>A. Actinomycetemcomitans</i> -envolvidos na periodontite agressiva generalizada, enquanto a resposta sérica aumentou contra o sorotipo comensal (a), semelhante ao que ocorre em indivíduos clinicamente saudáveis
(Shibli et al., 2019)	Estudo clínico randomizado	Avaliar os efeitos do tratamento antibiótico sistêmico adjunto com Amoxicilina + metronidazol em pacientes que receberam desbridamento subgengival não cirúrgico para peri-implantite.	Quarenta pacientes, com pelo menos um implante com peri-implantite grave.	A adição de Amoxicilina + metronidazol ao protocolo de tratamento de pacientes submetidos a tratamento periodontal para com peri-implantite grave não melhora os resultados clínicos e microbiológicos do tratamento periodontal. O fato de metade dos implantes em ambos os grupos não alcançarem sucesso clínico (profundidade de sondagem <5 mm, ausência de bolsa periodontal, perda óssea) sugere que nenhum dos protocolos testados foi eficaz no tratamento da peri-implantite grave
(Zhang et al., 2019)	In Vivo (Ratos)	Comparar o efeito terapêutico da terapia fotodinâmica versus o antibiótico sistêmico no tratamento da periodontite em ratos	Trinta e dois ratos Wistar	A terapia fotodinâmica foi eficaz no tratamento da periodontite experimental e foi superior ao metronidazol sistêmico como tratamento para a periodontite.

